

**MANUFACTURE OF COMPOUND INTEGRATED CIRCUIT**

Publication number: JP1059953

Publication date: 1989-03-07

Inventor: YONEHARA HIROYUKI

Applicant: FUJITSU LTD

Classification:

- International: H01L27/13; H05K1/16; H01L27/13; H05K1/16; (IPC1-7): H01L27/13; H05K1/16

- European:

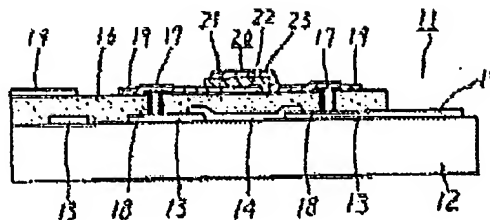
Application number: JP19870217507 19870831

Priority number(s): JP19870217507 19870831

Report a data error here

**Abstract of JP1059953**

**PURPOSE:**To enable reduction of a compound integrated circuit in size and weight, on which a thick and a thin film circuit element need to be mixedly mounted, by a method wherein the thin film circuit element which is to be connected to a via-hole is formed on a polyimide layer. **CONSTITUTION:**A thick film circuit element and a thin film circuit element are mixedly mounted on a compound integrated circuit 11, which is formed in such a structure that a thick film circuit element, which is composed a thick film conductor layer 13 composed of, for instance, Ag-Pd and a thick resistor layer 14 formed of, for instance, RuO<sub>2</sub>, is formed on a upper face of an alumina substrate 12, a polyimide layer 16 is coated thereon, an a required thin conductor layer 19 and a required thin film capacitor 20 are built on the polyimide layer 16. An external connecting terminal 15 as a part of the conductor layer 13 is exposed at one end of a upper face of the substrate 12, and the thick conductor layer 13 and the thin film conductor layer 19 are electrically connected with each other through the intermediary of a conductor layer 18 of a via-hole 17 provided to the polyimide layer 16.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-59953

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 267/14			C 0 7 D 267/14	
A 6 1 K 31/41			A 6 1 K 31/41	
31/55	A A M		31/55	A A M
	A B X			A B X
	A D A			A D A
審査請求 未請求 請求項の数43 O L (全 37 頁) 最終頁に続く				
(21) 出願番号	特願平9-162353		(71) 出願人	390039402
(22) 出願日	平成9年(1997) 6月19日			ファイザー・インコーポレイテッド
(31) 優先権主張番号	6 0 / 0 1 9 8 9 4			P F I Z E R I N C O R P O R A T E
(32) 優先日	1996年6月20日			D.
(33) 優先権主張国	米国 (U S)			アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・10017、
				ニュー・ヨーク、イースト・フォーティセ
				カンド・ストリート・235
			(72) 発明者	アンドリュー・サイモン・ベル
				イギリス国ケント シーティー13・9エヌ
				ジェイ、サンドウィッチ、ラムズゲート・
				ロード、ファイザー・セントラル・リサー
				チ
			(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外4名)
				最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スクアレンシンセターゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 スクアレンシンセターゼ阻害剤を提供すること。

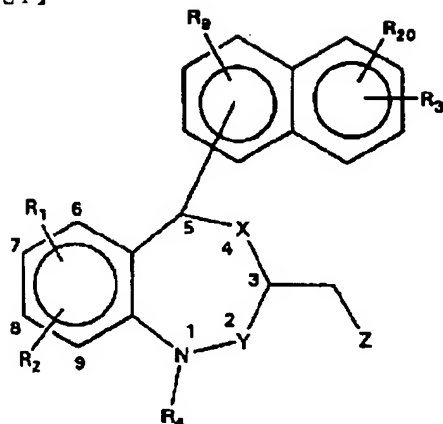
【解決手段】 本発明は抗高コレステロール血症剤、抗高トリグリセリド血症剤、抗アテローム硬化症剤、抗真菌剤、アルツハイマー病治療剤又は抗アクネ剤として有用な、ある一定のベンゾキサゼピノン類及びベンゾチアゼピノン類に関する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1：

【化1】

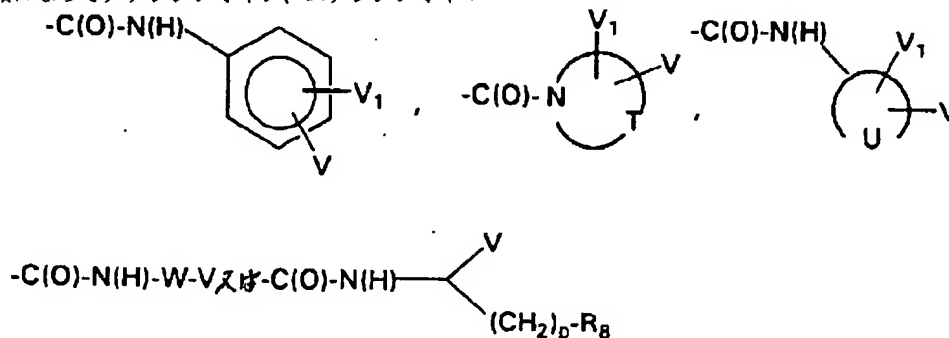


【式中、Xはオキシ、チオ、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり；Yはカルボニル又はメチレンであり； $R_1, R_2, R_3, R_{10}$ 及び $R_9$ はそれぞれ独立的に水素、ハロ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$ アルキル、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、フェニル、アミノ、モノ-N-又はジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ-N-又はジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルカルバモイル、 $(C_1-C_4)$ アルカノイルアミノ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルカノイルアミノ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニルアミノ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1-C_6)$ アルカノイル、 $(C_1-C_6)$ アルカノイル $(C_1-C_6)$ アルキル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル又はイソチアゾリルであり、前記先行複素環は炭素結合しているか又は $R_1$ と $R_2$ は一緒になって五員炭素環、六員炭素環若しくは七員炭素環を形成するか又は一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ\*

2

\*シ若しくはプロピレンジオキシを形成し、 $R_1$ と $R_2$ とが一緒になって形成されるこのような環は7位置若しくは8位置において縮合する； $R_4$ は $(C_1-C_7)$ アルケニルであるか又は $R_4$ は $(C_1-C_7)$ アルキル、 $(C_1-C_7)$ アルケニル若しくは $(C_3-C_4)$ シクロアルキルメチルであり、前記 $(C_1-C_7)$ アルキル、 $(C_1-C_7)$ アルケニル若しくは $(C_3-C_4)$ シクロアルキルメチルは一置換、二置換若しくは三置換され、この場合に置換基はヒドロキシル、オキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキル、アミノ、カルボキシ、チオール、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、モノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ、モノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノカルボニル、又はモノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノスルホニルから独立的に選択される；又は $R_4$ はフッ素1～15個によって置換された $(C_1-C_7)$ アルキル若しくはフッ素1～9個によって置換された $(C_3-C_4)$ シクロアルキルメチルである；又は $R_4$ はhet $(C_1-C_6)$ アルキルである、この場合にhetは独立的に1～3個のO、N若しくはSを含有する四員～七員飽和若しくは不飽和複素環であり、前記hetは $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロ、アミノ又はモノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノによって任意に一置換される；Zはカルボキシル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル、モノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアミノカルボニル、 $-C(O)N(H)SO_2R_5$ 、テトラゾルー5-イル、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾルー3-イル、テトラゾルー5-イルアミノカルボニル、3-オキソイソキサゾリジン-4-イルアミノカルボニル、 $N(R_{12})CONR_{13}R_{14}$ 、 $N(R_{12})CO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $N(R_{12})COR_{15}$ 、

【化2】

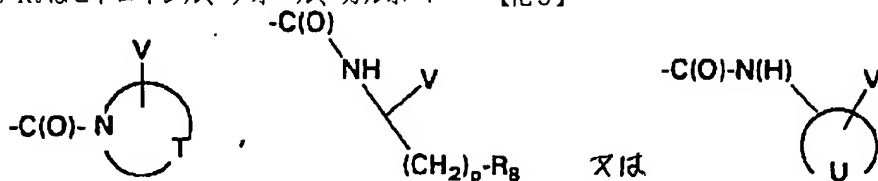


であり;  $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及び  $R_{14}$  はそれぞれ独立的にH又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり;  $R_{15}$  はH又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり;  $R_5$  はアミノ、モノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルアミノであるか; 又は  $R_5$  はフッ素1~9個で任意に置換される  $(C_1-C_4)$  アルキル、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ、カルボキシル、  $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニル、カルバモイル又はモノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルカルバモイルであるか; 又はメチル、メトキシル、フルオロ、トリフルオロメチル、カルボキシル、  $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、  $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニルアミノ又はモノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルアミノスルホニルによって独立的に一置換又は二置換されるフェニルであるか; 又は  $R_5$  はチアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、フリル、ピリジニル又は、任意にカルボキシルによって一置換される或いはメチルによって任意に一置換若しくは二置換される前記複素環のいずれかであり; Tは四員~七員モノ-アザ飽和環を形成し、前記環は任意にチオを含有し、前記環は炭素上でヒドロキシルによって任意に一置換される; Uは三員~七員飽和炭素環を形成する; Vは  $-CO$ 、 $R_7$ 、アミノカルボニル、シアノ、テトラゾルー5-イル、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾルー3-イル、テトラゾルー5-イル-アミノカルボニル又は3-オキソイソキサゾリジン-4-イル-アミノカルボニルであり;  $V_1$  はH、 $-CO_2 R_7$ 、ヒドロキシル又は  $(C_1-C_4)$  アルコキシであり;  $R_7$  は水素又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり; pは1、2、3 又は4であり;  $R_8$  はヒドロキシル、チオール、カルボ

\*キシル、  $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミノ、スルファモイル、  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、フッ素1~9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、  $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、  $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニル、  $(C_1-C_4)$  アルキルスルフィニル、モノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルカルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ、  $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニルアミノ、フッ素1~9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニルアミノ、  $(C_1-C_4)$  アルカノイルアミノ、フッ素1~9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルカノイルアミノ、モノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  アルキルアミノスルホニル、ウレイド、モノ-N-若しくはジ-N, N-  $(C_1-C_4)$  ウレイド、イミダゾリル又はピリジルであり; Wはピリジル、ピリミジル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル又はオキサゾリルである] で示される化合物、又はその医薬として受容されるカチオン塩とアニオン塩、プロドラッグ及び立体異性体。

【請求項2】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり;  $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、  $(C_1-C_4)$  アルキル、  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、  $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1~9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、  $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する;  $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり; Xがオキシであり; Yがカルボニルであり; Vが  $-CO_2 R_7$  であり;  $V_1$  がHであり; Zがカルボキシル、テトラゾルー5-イル、

【化3】



である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】  $C^5$  置換基が1-ナフチルであり; Tがピペリジン-1-イル環を形成し;  $R_8$  がカルボキシル又はアルキルチオである、請求項2記載の化合物。

【請求項4】  $R_1$  が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピルであり;  $R_1$  が7-クロロであり;  $R_2$  がHであり; Zがカルボキシルである、請求項3記載の化合物。

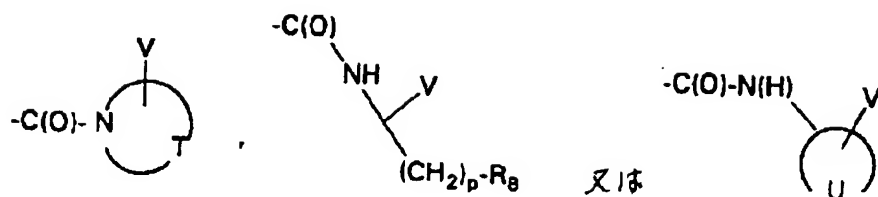
【請求項5】  $R_1$  が2, 2-ジー (ヒドロキシメチル) プロピルであり;  $R_1$  が7-クロロであり;  $R_2$  がHであり; Zがカルボキシルである、請求項3記載の化合物。

【請求項6】  $R_1$  が3-カルボキシ-2, 2-ジメチ

ルプロピルであり;  $R_1$  が7-クロロであり;  $R_2$  がHであり; Zがカルボキシルである、請求項3記載の化合物。

【請求項7】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり;  $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、  $(C_1-C_4)$  アルキル、  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、  $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1~9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、  $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する;  $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり; Xがオキシであり; Yがメチレンであり; Vが  $-CO_2 R_7$  であり;  $V_1$  がHであり; Zがカルボキシル、テトラゾルー5-イル、

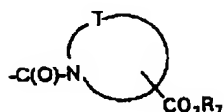
【化4】



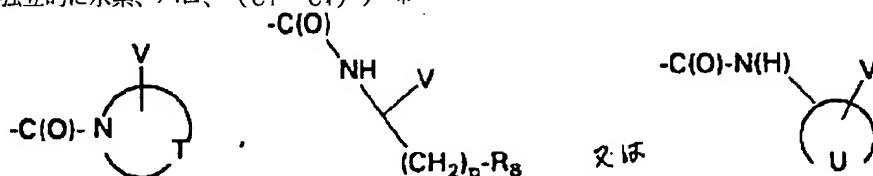
である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】  $C^5$  置換基が1-ナフチルであり；Zが

【化5】



であり；Tがピペリジン-1-イル環を形成する、請求項7記載の化合物。

【請求項9】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり； $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$  ア

である、請求項1記載の化合物。

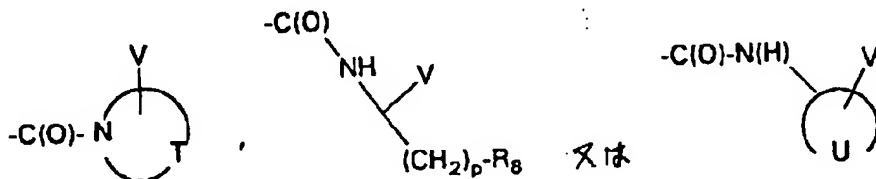
【請求項10】  $C^5$  置換基が1-ナフチルであり；Tがピペリジン-1-イル環を形成する、請求項9記載の化合物。【請求項11】  $R_4$  が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピルであり； $R_1$  が7-クロロであり； $R_2$  がHであり；Zが4-カルボキシルピペリジン-1-イル-カルボニルである、請求項10記載の化合物。【請求項12】  $C^3$  と  $C^5$  の炭素がそれぞれ(R)配置である、請求項11記載の化合物。【請求項13】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり； $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1~9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり；Xがチオであり；Yがカルボニルであり；Vが  $-CO_2R_7$  又はテトラゾル-5-イルであり； $V_1$  がHであり；Zがカルボキシル、テトラゾル-5-イル、

\*ルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1~9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり；Xがチオであり；Yがカルボニルであり；Vが  $-CO_2R_7$  又はテトラゾル-5-イルであり； $V_1$  がHであり；Zがカルボキシル、テトラゾル-5-イル、

【化6】

※ $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がそれぞれ独立的にハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1~9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイル、フェニル、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N- $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニルであり；Xがオキシ又はチオであり；Yがカルボニル又はメチレンであり；Vが  $-CO_2R_7$  又はテトラゾル-5-イルであり； $V_1$  がHであり；Zがカルボキシル、テトラゾル-5-イル、

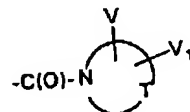
【化7】



である、請求項1記載の化合物。

【請求項14】 Zが

【化8】



50 である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり；  
 $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$   
 アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリ  
 フルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1  
 ～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$   
 アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒にな  
 ってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{30}$  及び  
 $R_9$  がHであり；Xがオキシであり；Yがカルボニルで  
 ある、請求項14記載の化合物。

【請求項16】  $C^5$  置換基が1-ナフチルであり、  
 Tがピペリジン-1-イル環を形成する、請求項15記  
 載の化合物。

【請求項17】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり；  
 $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$   
 アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリ  
 フルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1  
 ～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$   
 アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒にな  
 ってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{30}$  及び  
 $R_9$  がHであり；Xがオキシであり；Yがメチレンであ  
 る、請求項14記載の化合物。

【請求項18】  $C^5$  置換基が1-ナフチルであり、  
 Tがピペリジン-1-イル環を形成する、請求項17記  
 載の化合物。

【請求項19】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり；  
 $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$   
 アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリ  
 フルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1  
 ～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$   
 アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒にな  
 ってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{30}$  及び  
 $R_9$  がHであり；Xがチオであり；Yがカルボニルであ  
 る、請求項14記載の化合物。

【請求項20】  $C^5$  置換基が1-ナフチルであり、T  
 がピペリジン-1-イル環を形成する、請求項19記載  
 の化合物。

【請求項21】  $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり；  
 $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$   
 アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリ  
 フルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1  
 ～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$   
 アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒にな  
 ってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{30}$  及び  
 $R_9$  がそれぞれ独立的にハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、  
 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメ  
 チル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有  
 するフッ素化 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アル  
 カノイル、フェニル、アミノ、モノ-N-若しくはジ  
 -N、N- $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ、カルボキシ  
 ル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニルであり；Xがオ

キシ又はチオであり；Yがカルボニル又はメチレンであ  
 る、請求項14記載の化合物。

【請求項22】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体の高コレステロール血症治療量  
 をこのような治療を必要とする哺乳動物に投与するこ  
 とを含む、高コレステロール血症の治療方法。

【請求項23】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体の高トリグリセリド血症治療量  
 をこのような治療を必要とする哺乳動物に投与するこ  
 とを含む、高トリグリセリド血症の治療方法。

【請求項24】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体のアテローム硬化症治療量をこ  
 のような治療を必要とする哺乳動物に投与すること  
 を含む、アテローム硬化症の治療方法。

【請求項25】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体の抗真菌治療量をこのような治  
 療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、真菌感  
 染症の治療方法。

【請求項26】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体のアルツハイマー病治療量をこ  
 のような治療を必要とする哺乳動物に投与すること  
 を含む、アルツハイマー病の治療方法。

【請求項27】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体のアクネ治療量をこのような治  
 療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、アクネ  
 の治療方法。

【請求項28】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体と、医薬として受容されるキャ  
 リヤーとを含む薬剤組成物。

【請求項29】 請求項1記載の化合物又はその医薬と  
 して受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロド  
 ラッグ又は立体異性体の抗高コレステロール血症、抗高  
 トリグリセリド血症、抗アテローム硬化症、抗真菌、抗  
 アルツハイマー病又は抗アクネ治療量と医薬として受  
 容されるキャリヤーとを含む、哺乳動物における高コレ  
 ステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム硬  
 化症、真菌感染症、アルツハイマー病又はアクネを治  
 療するための薬剤組成物。

【請求項30】 下記成分：

a. 請求項1記載の化合物又はその医薬として受容され  
 るカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立  
 体異性体である第1化合物の治療有効量と；

b. コレステロール吸収阻害剤、HMG-CoAレダク

ターゼ阻害剤、HMG-C o Aシンターゼ阻害剤、HMG-C o Aレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、スクアレニエポキシダーゼ阻害剤、スクアレニシクラーゼ阻害剤、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤である第2化合物の治療有効量と；  
c. 医薬として受容されるキャリアーとを含む薬剤組成物。

【請求項31】 第2化合物がロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンである、請求項30記載の薬剤組成物。

【請求項32】 第2化合物がフルコナゾール又はボリコナゾールである、請求項30記載の薬剤組成物。

【請求項33】 高コレステロール血症を有する哺乳動物に、

a. 請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体である第1化合物の治療有効量と；

b. コレステロール吸収阻害剤、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤、HMG-C o Aシンターゼ阻害剤、HMG-C o Aレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、スクアレニエポキシダーゼ阻害剤、スクアレニシクラーゼ阻害剤、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤である第2化合物の治療有効量とを投与することを含む、高コレステロール血症を有する哺乳動物の治療方法。

【請求項34】 第2化合物がロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンである、請求項33記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項35】 下記要素：

a. 第1単位投与量形の、請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

b. 第2単位投与量形の、コレステロール吸収阻害剤、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤、HMG-C o Aシンターゼ阻害剤、HMG-C o Aレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、スクアレニエポキシダーゼ阻害剤、スクアレニシクラーゼ阻害剤、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

c. 前記第1単位投与量形と第2単位投与量形とを含有するためのコンテナー手段とを含む、高コレステロール血症の治療薬含有キット。

【請求項36】 HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤がロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フル

ラスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンである、請求項35記載の高コレステロール血症の治療薬含有キット。

【請求項37】 真菌感染症を有する哺乳動物に、

a. 請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体である第1化合物の治療有効量と；

b. ラノステロールデメチラーゼ阻害剤である第2化合物の治療有効量とを投与することを含む、真菌感染症を有する哺乳動物の治療方法。

【請求項38】 第2化合物がフルコナゾール又はボリコナゾールである、請求項37記載の哺乳動物の治療方法。

【請求項39】 下記要素：

a. 第1単位投与量形の、請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

b. 第2単位投与量形の、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

c. 前記第1単位投与量形と第2単位投与量形とを含有するためのコンテナー手段とを含む、真菌感染症の治療薬含有キット。

【請求項40】 ラノステロールデメチラーゼ阻害剤がフルコナゾール又はボリコナゾールである、請求項39記載の真菌感染症の治療薬含有キット。

【請求項41】 下記成分：

a. 治療有効量の、請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体と；

b. 治療有効量の抗菌剤と；

c. 医薬として受容されるキャリアーとを含む薬剤組成物。

【請求項42】 アクネを有する哺乳動物に、

a. 治療有効量の、請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体と；

b. 治療有効量の抗菌剤とを投与することを含む、アクネを有する哺乳動物の治療方法。

【請求項43】 下記要素：

a. 第1単位投与量形の、請求項1記載の化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

b. 第2単位投与量形の、抗菌剤の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

c. 前記第1単位投与量形と第2単位投与量形とを含有するためのコンテナー手段とを含む、アクネの治療薬含有キット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明が属する技術分野】本発明はスクアレンシンセターゼ阻害剤と、このような阻害剤を含有する薬剤組成物と、ヒトを包含する哺乳動物における高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム硬化症、真菌感染症、アクネ及びアルツハイマー病を治療するためのこのような阻害剤の使用に関する。

## 【0002】

【従来の技術】血漿コレステロールレベルは冠動脈性心臓病（CHD）に関連した臨床イベントの発生と明確に相互に関連づけられている。哺乳動物におけるコレステロールレベルを減ずる薬理学的関与はCHDに有益な効果を及ぼす。特に、血漿低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールレベルの低下はアテローム硬化症の減少及びCHDの危険性の低下と関連し、単独療法又は複合療法のいずれかで用いられる抗高脂血症剤(hypolipidemic agent)は血漿LDLコレステロールレベルとその結果のCHDの危険性との低下に効果的である。

【0003】哺乳動物におけるコレステロール代謝は、小腸におけるコレステロール吸収、多くの組織（主として肝臓と小腸）におけるコレステロール生合成、肝臓における胆汁酸の生合成と小腸における再吸収、コレステロール含有血漿リポタンパク質の肝臓と肝臓外組織とによる異化、及び肝臓によるコレステロールと胆汁酸の分泌を包含する一連の経路を含む。

【0004】コレステロール合成は多重の組織で生ずるが、主として肝臓と腸とにおいておこなわれる。これは、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）レダクターゼ、HMG-CoAシンターゼ、スクアレンシンセターゼ、スクアレンエポキシダーゼ、スクアレンシクラゼ及びラノステロールデメチラーゼを包含する一連の酵素によって触媒される、アセチル補酵素Aから出発する多段階プロセスである。これらの酵素の触媒作用の阻害又はHMG-CoAレダクターゼ遺伝子発現の阻止はコレステロール生合成を減ずるための有効な手段として認められており（したがって、これらの阻害剤はコレステロール合成阻害剤と呼ばれる）、コレステロールレベルを低下させることができる。例えば、高コレステロール血症の治療に用いられるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤（例えば、ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチン）が知られている。

【0005】最近、採択されたNational Cholesterol Education Programガイドラインは、既往の心血管系疾患を有する患者又は、患者の危険性を高める多重の要素を有する患者に対して積極的な脂質低下療法を薦めている。

## 【0006】スクアレンシンセターゼ阻害剤なる用語

は、スクアレンを形成するための2分子のファルネシルピロホスフェートの縮合、即ち、酵素スクアレンシンセターゼによって触媒される反応を阻害する化合物を意味する。このような阻害は標準分析にしたがって当業者によって容易に評価される（Meth. Enzymol. 1969, 15:393~454とMeth. Enzymol. 1985, 110:359~373、及びこれらに含有される参考文献）。スクアレンシンセターゼ阻害剤の要約が編集されている（Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861~4）。ヨーロッパ特許公開第0567026A1号はスクアレンシンセターゼ阻害剤としてのある一定の4, 1-ベンゾキサゼピン誘導体と高コレステロール血症の治療における及び殺真菌剤としてのそれらの使用とを開示する。ヨーロッパ特許公開第0645378A1号はスクアレンシンセターゼ阻害剤としての縮合した七員又は八員の複素環と高コレステロール血症及び真菌感染症の治療と予防におけるそれらの使用とを開示する。ヨーロッパ特許公開第0645377A1号は、高コレステロール血症又は冠動脈性硬化症の治療に有用なスクアレンシンセターゼ阻害剤としてのある種のベンゾキサゼピン誘導体を開示する。ヨーロッパ特許公開第0611749A1号は、アテローム性動脈硬化症の治療に有用なある種の置換アミド酸誘導体を開示する。ヨーロッパ特許公開第0705607A2号は抗高トリグリセリド血症剤として有用な、ある種の縮合した七員又は八員の複素環式化合物を開示する。PCT公開WO96/09827はベンゾキサゼピン誘導体とベンゾチアゼピン誘導体とを包含するコレステロール吸収阻害剤とコレステロール合成阻害剤とのある種の組合せを開示する。ヨーロッパ特許公開第0710725A1号は、血漿コレステロール及びトリグリセリド低下活性を有する、ベンゾキサゼピン化合物を包含するある種の光学活性化合物の製造方法を開示する。

【0007】このように、種々な高コレステロール血症療法が存在するが、この技術分野において代替療法が絶えず必要とされ、絶えず求められている。

## 【0008】

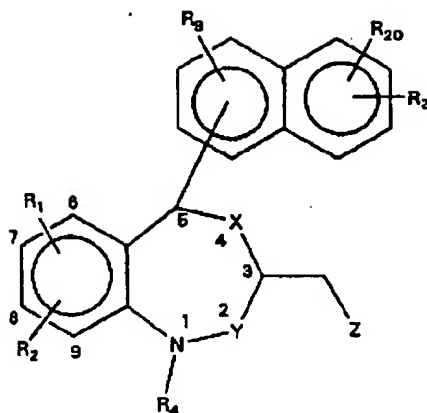
【発明が解決しようとする課題】本発明は、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム硬化症、真菌感染症、アルツハイマー病及びアクネの治療に有用な、式Iのコレステロール合成阻害剤化合物に関する。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の化合物は、式I：

## 【化9】

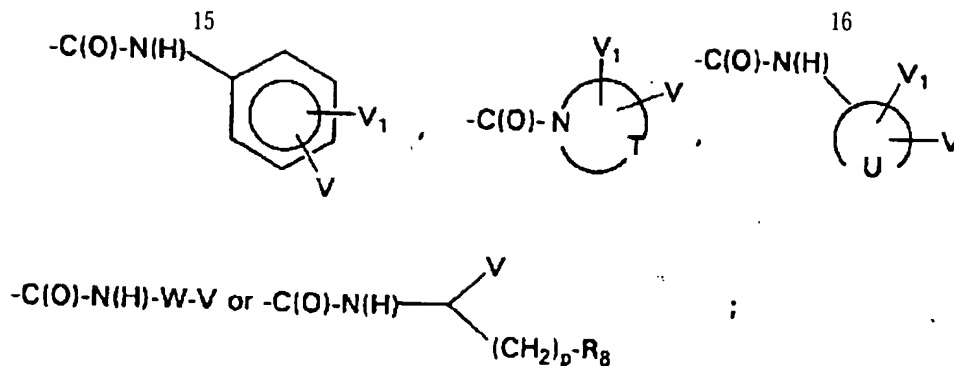




〔式中、Xはオキシ、チオ、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり；Yはカルボニル又はメチレンであり； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$ 及び $R_9$ はそれぞれ独立的に水素、ハロ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$ アルキル、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、フェニル、アミノ、モノ-N-又はジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ-N-又はジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルカルバモイル、 $(C_1-C_4)$ アルカノイルアミノ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルカノイルアミノ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニルアミノ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1-C_6)$ アルカノイル、 $(C_1-C_6)$ アルカノイル $(C_1-C_6)$ アルキル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル又はイソチアゾリルであり、前記先行複素環は炭素結合しているか又は $R_1$ と $R_2$ は一緒になって五員炭素環、六員炭素環若しくは七員炭素環を形成するか又は一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ若しくはプロピレンジオキシを形成し、 $R_1$ と $R_2$ とが一緒になって形成されるこのような環は7位置若しくは8位置において縮合する； $R_4$ は $(C_1-C_7)$ アルケニルであるか又は $R_4$ は $(C_1-C_7)$ アルキル、 $(C_1-C_7)$ アルケニル若しくは $(C_3-C_4)$ シクロアルキルメチルであり、前記 $(C_1-C_7)$ アルキル、 $(C_1-C_7)$ アルケニル若しくは $(C_3-C_4)$ シクロアルキルメチルは一置換、二置換若しくは三置換され、この場合に置換

基はヒドロキシル、オキソ、 $(C_1-C_4)$ アルキル、アミノ、カルボキシ、チオール、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、フッ素1～9個を有するフッ素化 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1-C_4)$ アルキルスルホニル、モノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ、モノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノカルボニル、又はモノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノスルホニルから独立的に選択される；又は $R_4$ はフッ素1～15個によって置換された $(C_1-C_7)$ アルキル若しくはフッ素1～9個によって置換された $(C_3-C_4)$ シクロアルキルメチルである；又は $R_4$ はhet $(C_1-C_6)$ アルキルである、この場合にhetは独立的に1～3個のO、N若しくはSを含有する四員～七員飽和若しくは不飽和複素環であり、前記hetは $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロ、アミノ又はモノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノによって任意に一置換される；Zはカルボキシル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシカルボニル、モノ-N-若しくはジ-N、 $N-(C_1-C_4)$ アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアミノカルボニル、 $-C(O)N(H)SO_2R_5$ 、テトラゾルー5-イル、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾルー3-イル、テトラゾルー5-イルアミノカルボニル、3-オキソイソキサゾリジン-4-イルアミノカルボニル、 $N(R_{12})CONR_{13}R_{14}$ 、 $N(R_{12})CO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $N(R_{12})COR_{15}$ 、

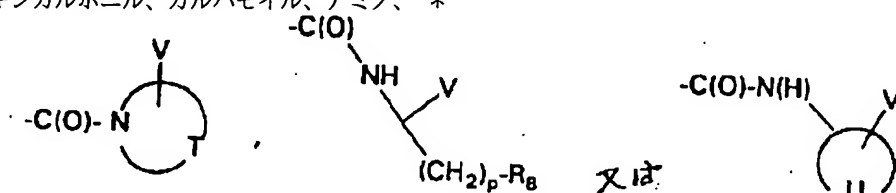
【化10】



であり； $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及び  $R_{14}$  はそれぞれ独立的にH又は  
 $(C_1-C_4)$  アルキルであり； $R_{15}$  は  $(C_1-C_4)$  アル  
 キルであり； $R_5$  はアミノ、モノ-N-若しくはジ-  
 N、N-  $(C_1-C_4)$  アルキルアミノであるか；又は  $R_5$   
 はフッ素1～9個で任意に置換される  $(C_1-C_4)$  アル  
 キル、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$   
 アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$   
 アルコキシカルボニル、カルバモイル又はモノ-N-若  
 しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$  アルキルカルバモイル  
 であるか；又はメチル、メトキシル、フルオロ、トリフ  
 ルオロメチル、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ  
 カルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチル  
 スルホニル、 $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニルアミノ又は  
 モノ-N-若しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$  アルキ  
 ルアミノスルホニルによって独立的に一置換又は二置換  
 されるフェニルであるか；又は  $R_5$  はチアゾリル、イソ  
 チアゾリル、チエニル、フリル、ピリジニル又は、任意  
 にカルボキシルによって一置換される或いはメチルによ  
 って任意に一置換若しくは二置換される前記複素環のい  
 ずれかであり；Tは四員～七員モノ-アザ飽和環を形成  
 し、前記環は任意にチオを含有し、前記環は炭素上でヒ  
 ドロキシルによって任意に一置換される；Uは三員～七  
 員飽和炭素環を形成する；Vは  $-CO_2R_7$ 、アミノカル  
 ボニル、シアノ、テトラゾルー5-イル、4、5-ジヒ  
 ドロ-5-オキソ-1、2、4-オキサジアゾルー3-  
 イル、テトラゾルー5-イル-アミノカルボニル又は3-  
 オキソイソキサゾリジン-4-イル-アミノカルボニ  
 ルであり； $V_1$  はH、 $-CO_2R_7$ 、ヒドロキシル又は  
 $(C_1-C_4)$  アルコキシであり； $R_7$  は水素又は  $(C_1-C_4)$   
 アルキルであり；pは1、2、3又は4であり；  
 $R_8$  はヒドロキシル、チオール、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$   
 アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミノ、\*

\* スルファモイル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、フッ素1～  
 9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$   
 アルキルチオ、 $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニ  
 ル、 $(C_1-C_4)$  アルキルスルフィニル、モノ-N-若  
 しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$  アルキルカルバモイ  
 ル、モノ-N-若しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$  アル  
 キルアミノ、 $(C_1-C_4)$  アルキルスルホニルアミノ、  
 フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルキ  
 ルスルホニルアミノ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルアミノ、  
 フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルカノ  
 イルアミノ、モノ-N-若しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$   
 アルキルアミノスルホニル、ウレイド、モノ-N-  
 若しくはジ-N、N-  $(C_1-C_4)$  ウレイド、イミダ  
 ゴリル又はピリジルであり；Wはピリジル、ピリミジ  
 ル、1、3、4-オキサジアゾリル、1、3、4-チア  
 ジアゾリル、チアゾリル、1、3、4-トリアゾリル又  
 はオキサゾリルである]で示される化合物、又はその医  
 薬として受容されるカチオン塩とアニオン塩、プロドラ  
 ッグ及び立体異性体である。

【0010】“A群”と呼ばれる好ましい化合物群は、  
 上記式Iにおいて、 $C^3$ 及び $C^5$ 置換基がトランスであ  
 り； $R_1$ と $R_2$ がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$   
 アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキ  
 シ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、  
 フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキ  
 シ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$ と $R_2$   
 が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、  
 $R_{10}$  及び  $R_9$  がHであり；Xがオキシであり；Yがカル  
 ボニルであり；Vが  $-CO_2R_7$  であり； $V_1$  がHであ  
 り；Zがカルボキシル、テトラゾルー5-イル、  
 【化11】



であるような化合物を含有する。

50 【0011】“B群”と呼ばれる“A群”化合物中で好

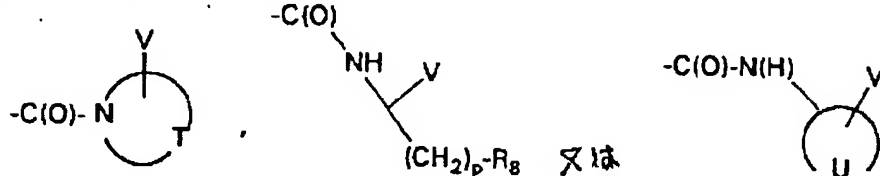
17

ましい化合物群は、式Iにおいて、C<sup>5</sup>置換基が1-ナフチルであり；Tがピペリジン-1-イル環を形成し；R<sub>8</sub>がカルボキシル又はアルキルチオであるような化合物である。

【0012】“C群”と呼ばれる“B群”化合物中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、R<sub>1</sub>が2，2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピルであり；R<sub>1</sub>が7-クロロであり；R<sub>2</sub>がHであり；Zがカルボキシルであるような化合物を含有する。

【0013】“D群”と呼ばれる“B群”化合物中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、R<sub>1</sub>が2，2-ジ（ヒドロキシメチル）プロピルであり；R<sub>1</sub>が7-クロロであり；R<sub>2</sub>がHであり；Zがカルボキシルであるような化合物を含有する。

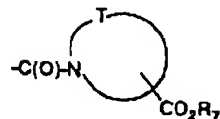
【0014】“E群”と呼ばれる“B群”化合物中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、R<sub>1</sub>が3-カルボキ \*



であるような化合物を含有する。

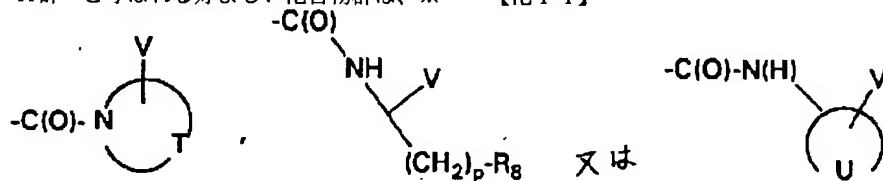
【0016】“C群”と呼ばれる“F群”化合物中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、C<sup>5</sup>置換基が1-ナフチルであり；Zが

【化13】



であり；Tがピペリジン-1-イル環を形成するような化合物を含有する。

【0017】“H群”と呼ばれる好ましい化合物群は、※



であるような化合物を含有する。

【0018】“I群”と呼ばれる“H群”化合物中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、C<sup>5</sup>置換基が1-ナフチルであり；Tがピペリジン-1-イル環を形成するような化合物を含有する。

【0019】“J群”と呼ばれる“I群”化合物中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、R<sub>1</sub>が2，2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピルであり；R<sub>1</sub>が7-クロロであり；R<sub>2</sub>がHであり；Zが4-カルボキシルピペリジン-1-イル-カルボニルであるような化合物を含

50

18

\*シー-2，2-ジメチルプロピルであり；R<sub>1</sub>が7-クロロであり；R<sub>2</sub>がHであり；Zがカルボキシルであるような化合物を含有する。

【0015】“F群”と呼ばれる好ましい化合物群は、上記式Iにおいて、C<sup>3</sup>及びC<sup>5</sup>置換基がトランスであり；R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>がそれぞれ独立的に水素、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイルであるか、又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する；R<sub>3</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>9</sub>がHであり；Xがオキシであり；Yがメチレンであり；Vが-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>であり；V<sub>1</sub>がHであり；Zがカルボキシル、テトラゾル-5-イル、

【化12】

※式Iにおいて、C<sup>3</sup>及びC<sup>5</sup>置換基がトランスであり；R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>がそれぞれ独立的に水素、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイルであるか、又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する；R<sub>3</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>9</sub>がHであり；Xがチオであり；Yがカルボニルであり；Vが-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>又はテトラゾル-5-イルであり；V<sub>1</sub>がHであり；Zがカルボキシル、テトラゾル-5-イル、

【化14】

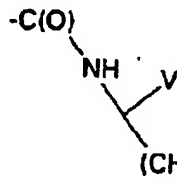
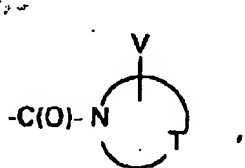
有する。

【0020】“J群”化合物の中で特に好ましい化合物は、式Iにおいて、C<sup>3</sup>とC<sup>5</sup>の炭素がそれぞれ(R)配置であるような化合物である。

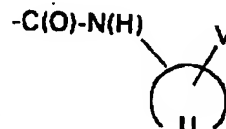
【0021】“K群”と呼ばれる、好ましい化合物群は、式Iにおいて、C<sup>3</sup>及びC<sup>5</sup>置換基がトランスであり；R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>がそれぞれ独立的に水素、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキ

19

シ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がそれぞれ独立的にハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイル、フェニル、アミノ、モノ-N-



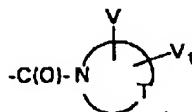
又は



であるような化合物を含有する。

【0022】“L群”と呼ばれる、好ましい化合物群は、式Iにおいて、Zが

【化16】



であるような上記式Iを有する化合物を含有する。

【0023】“M群”と呼ばれる“L群”化合物の中で好ましい化合物群は、 $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり； $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり；Xがオキシであり；Yがカルボニルであるような化合物を含有する。

【0024】“N群”と呼ばれる“M群”化合物の中で好ましい化合物群は、 $C^5$  置換基が1-ナフチルであり；Tがピペリジン-1-イル環を形成するような化合物を含有する。

【0025】“O群”と呼ばれる“L群”化合物の中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、 $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり； $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり；Xがオキシであり；Yがメチレンであるような化合物を含有する。

【0026】“P群”と呼ばれる“O群”化合物の中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、 $C^5$  置換基が1-ナフチルであり；Tがピペリジン-1-イル環を形成するような化合物を含有する。

20

\*若しくはジ-N, N- $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニルであり；Xがオキシ又はチオであり；Yがカルボニル又はメチレンであり；Vが $-CO_2R_7$  又はテトラゾル-5-イルであり； $V_1$  がHであり；Zがカルボキシル、テトラゾル-5-イル、

【化15】

【0027】“Q群”と呼ばれる“L群”化合物の中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、 $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり； $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がHであり；Xがチオであり；Yがカルボニルであるような化合物を含有する。

【0028】“R群”と呼ばれる“Q群”化合物の中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、 $C^5$  置換基が1-ナフチルであり、Tがピペリジン-1-イル環を形成するような化合物を含有する。

【0029】“S群”と呼ばれる“L群”化合物の中で好ましい化合物群は、式Iにおいて、 $C^3$  及び  $C^5$  置換基がトランスであり； $R_1$  と  $R_2$  がそれぞれ独立的に水素、ハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイルであるか、又は  $R_1$  と  $R_2$  が一緒になってエチレンジオキシ環を形成する； $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  がそれぞれ独立的にハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルキルチオ、フッ素1～9個を有するフッ素化  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルカノイル、フェニル、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N, N- $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニルであり；Xがオキシ又はチオであり；Yがカルボニル又はメチレンであるような化合物を含有する。

【0030】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の高コレステロール血症治療量、高トリグリセリド血症治療量、アテローム硬化症治療量、真菌感染症治療量、アルツハイマー病治療量又はアクネ治療量を、高コレステロール血症、高ト

リグリセリド血症、アテローム硬化症、真菌感染症、アルツハイマー病又はアクネに罹患した哺乳動物に投与することによる、哺乳動物（ヒトを包含する）における高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム硬化症、真菌感染症、アルツハイマー病及びアクネの治療方法に関する。

【0031】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の高コレステロール血症治療量を高コレステロール血症に罹患した哺乳動物に投与することによる、哺乳動物（ヒトを包含する）における高コレステロール血症の治療方法に関する本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の高トリグリセリド血症治療量をこのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、高トリグリセリド血症の治療方法に関する。

【0032】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体のアテローム硬化症治療量をアテローム硬化症に罹患した哺乳動物に投与することによる、哺乳動物（ヒトを包含する）におけるアテローム硬化症の治療方法に関する。

【0033】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の抗真菌治療量を真菌感染症に罹患した哺乳動物に投与することによる、哺乳動物（ヒトを包含する）における真菌感染症の治療方法に関する。

【0034】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体のアルツハイマー病治療量をアルツハイマー病に罹患した哺乳動物に投与することによる、哺乳動物（ヒトを包含する）におけるアルツハイマー病の治療方法に関する。

【0035】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体のアクネ治療量をアクネに罹患した哺乳動物に投与することによる、哺乳動物（ヒトを包含する）におけるアクネの治療方法に関する。

【0036】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量と、医薬として受容されるキャリアーとを含む薬剤組成物にも関する。

【0037】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）における高コレステロール血症、高トリグリセリド血

症、アテローム硬化症、真菌感染症、アルツハイマー病又はアクネを治療するための薬剤組成物にも関する。

【0038】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の高コレステロール血症治療量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）における高コレステロール血症を治療するための薬剤組成物にも関する。

【0039】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の高トリグリセリド血症治療量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）における高トリグリセリド血症を治療するための薬剤組成物にも関する。

【0040】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体のアテローム硬化症治療量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）におけるアテローム硬化症を治療するための薬剤組成物にも関する。

【0041】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の抗真菌治療量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）における真菌感染症を治療するための薬剤組成物にも関する。

【0042】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体のアルツハイマー病治療量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）におけるアルツハイマー病を治療するための薬剤組成物にも関する。

【0043】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体のアクネ治療量と医薬として受容されるキャリアーとを含む、哺乳動物（ヒトを包含する）におけるアクネを治療するための薬剤組成物にも関する。

【0044】本発明の他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体、又はその一定量を含む、薬剤として、特に抗真菌剤、抗高コレステロール血症剤(hypocholesterolemic agent)、抗高トリグリセリド血症剤(hypotriglyceridemic agent)、抗アテローム硬化症剤、抗アルツハイマー病剤又は抗アクネ剤として用いるための組成物である。

【0045】本発明のさらに他の態様は、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体、又はその一定量を含む組成物の、抗真菌剤、抗高コレステロール血症剤、

抗高トリグリセリド血症剤、抗アテローム硬化症剤、抗アルツハイマー病剤又は抗アクネ剤の製造のための使用である。

【0046】本発明はまた、

a. 式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体である第1化合物の治療有効量と；

b. コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤（式I化合物以外）、フィブレート(fibrate)、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤である第2化合物の治療有効量と；  
c. 医薬として受容されるキャリアーとを含む、高コレステロール血症を治療するための薬剤複合組成物に関する。

【0047】第2化合物の中では、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤が好ましい。

【0048】特に好ましいHMG-CoAレダクターゼ阻害剤はロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン(fluvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)又はリバスタチンである。

【0049】特に好ましいラノステロールデメチラーゼ阻害剤はフルコナゾール又はボリコナゾールである。

【0050】本発明の他の態様は、高コレステロール血症に罹患した哺乳動物に、

a. 式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体である第1化合物の治療有効量と；

b. コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤（式I化合物以外）、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤である第2化合物の治療有効量とを投与することを含む、哺乳動物における高コレステロール血症の治療方法である。

【0051】上記方法の好ましい態様では、第2化合物はHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤である。

【0052】上記方法の特に好ましい態様では、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンである。

【0053】本発明のさらに他の態様は、

a. 第1単位投与量形の、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体である第1化合物の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

b. 第2単位投与量形の、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤（式I化合物以外）、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

c. 前記第1単位投与量形と第2単位投与量形とを含有するためのコンテナ手段とを含む、高コレステロール血症の治療薬含有キットである。

【0054】好ましい第2化合物はHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤又は胆汁酸封鎖剤である。

【0055】特に好ましいHMG-CoAレダクターゼ阻害剤はロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン又はリバスタチンである。

【0056】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量と、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤の治療有効量と、製薬的キャリアーとを含む真菌感染症を治療するための薬剤複合組成物にも関する。

【0057】特に好ましいラノステロールデメチラーゼ阻害剤はフルコナゾールである。

【0058】他の特に好ましいラノステロールデメチラーゼ阻害剤はボリコナゾールである。

【0059】本発明の他の態様は、真菌感染症に罹患した哺乳動物に、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量と、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤の治療有効量とを投与することを含む、哺乳動物における真菌感染症の治療方法である。

【0060】上記方法の特に好ましい態様では、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤はフルコナゾールである。

【0061】上記方法の他の特に好ましい態様では、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤はボリコナゾールである。

【0062】本発明のさらに他の態様は、

a. 第1単位投与量形の、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

b. 第2単位投与量形の、ラノステロールデメチラーゼ

阻害剤の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

c. 前記第1単位投与量形と第2単位投与量形とを含有するためのコンテナー手段とを含む、真菌感染症の治療薬含有キットである。

【0063】上記キットの特に好ましい態様では、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤はフルコナゾールである。

【0064】上記キットの他の特に好ましい態様では、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤はボリコナゾールである。

【0065】本発明はまた、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量と；抗菌剤の治療有効量と；医薬として受容されるキャリアーとを含む、アクネを治療するための薬剤複合組成物に関する。

【0066】本発明の他の態様は、アクネに罹患した哺乳動物に、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量と；抗菌剤の治療有効量とを投与することを含む、哺乳動物におけるアクネの治療方法である。

【0067】本発明のさらに他の態様は、

a. 第1単位投与量形の、式I化合物又はその医薬として受容されるカチオン塩若しくはアニオン塩、プロドラッグ又は立体異性体の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

b. 第2単位投与量形の、抗菌剤の治療有効量及び医薬として受容されるキャリアーと；

c. 前記第1単位投与量形と第2単位投与量形とを含有するためのコンテナー手段とを含む、アクネの治療薬含有キットである。

【0068】本明細書で用いる“治療する(treating)”又は“治療(treat or treatment)”なる用語は、予防的治療(例えば、予防法)及び緩和的治療を包含する。

【0069】ナフチル置換基 $R_3$ 、 $R_9$ 及び $R_{10}$ はナフチル環の特定の側に結合するように式Iに示されるが、各置換基はそれぞれ独立にナフチル環のいずれかの側に置換することができる。

【0070】具体的なT環はピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、チアゾリジン-3-イル、アゼチジン-1-イル、テトラヒドロ-1, 4-チアジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 4-オキサジン-4-イル及びテトラヒドロ-1, 3-チアジン-3-イルである。

【0071】具体的なU環はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

【0072】具体的なhet環はピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリノである。

【0073】ハロとは、クロロ、ブロモ、ヨード又はフルオロを意味する。

【0074】アルキルとは、直鎖又は分枝飽和炭化水素を意味する。

【0075】“医薬として受容されるアニオン塩”なる表現とは、例えば(非限定的に)塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩及び4-トルエンスルホン酸塩のような、アニオンを含有する無毒なアニオン塩を意味する。

【0076】“医薬として受容されるカチオン塩”なる表現とは、例えば(非限定的に)ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム又はプロトン化ベンザチン(N, N'-ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、L-リシン、L-アルギニン、メグラミン(N-メチル-グルカミン)、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、ピペラジン又はトロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール)のような、無毒なカチオン塩を意味する。これは(R)- $\alpha$ -メチルベンジルアンモニウムを包含するような意味である。

【0077】“プロドラッグ”なる表現は、投与された後に、幾つかの化学的又は物理的プロセスによってインビボにおいて薬物を放出する薬物先駆体である化合物を意味する(例えば、プロドラッグは生理的pHになったときに所望の薬物形に転化される)。具体的なプロドラッグは開裂時に対応する遊離酸を放出し、式I化合物のこのような加水分解可能なエステル形成残基は、非限定的に、Z、V又は $V_1$ 部分が独立にカルボキシルであり、遊離水素が( $C_1-C_4$ )アルキル、( $C_2-C_7$ )アルカノイルオキシメチル、炭素数4~9の1-(アルカノイルオキシ)エチル、炭素数5~10の1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル、炭素数3~6のアルコキシカルボニルオキシメチル、炭素数4~7の1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、炭素数5~8の1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、炭素数3~9のN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、炭素数4~10の1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 $\gamma$ -ブチロラクトン-4-イル、ジーN, N-( $C_1-C_2$ )アルキルアミノ( $C_2-C_3$ )アルキル(例えば、 $\beta$ -ジメチルアミノエチル)、カルバモイル-( $C_1-C_2$ )アルキル、N, N-ジ( $C_1-C_2$ )アルキルカルバモイル-( $C_1-C_2$ )アルキル及びピペリジノ-、ピロリジノ-又はモルホリノ( $C_2-C_3$ )アルキルによって置換されている置換基を包含する。

【0078】本明細書で用いるかぎり、“反応に不活性

な溶媒”及び”不活性な溶媒”は出発物質、試薬、中間体又は生成物と、所望の生成物の収量に不利な影響を与えるように、相互作用しない溶媒を意味する。

【0079】本明細書中の用語法で用いる挿入句の負又は正の符号は、平面偏光が特定の立体異性体によって回転される方向を意味する。

【0080】通常に熟練した化学者は、本発明のある種の化合物が特定の立体化学又はジオメトリー配置にある1個以上の原子を含有し、立体異性体及び配置異性体(10 configurational isomer)を生じることを認識するであろう。このような異性体類とそれらの混合物の全てが本発明に包含される。本発明の化合物の水和物も本発明の態様として包含される。

【0081】通常に熟練した化学者は、本発明において挙げたヘテロ原子含有置換基のある種の組合せが生理的条件下であまり安定でない化合物(例えば、アセタール及びアミナル(aminol)結合を含有する化合物)を定義

することを認識するであろう。したがって、このような化合物はあまり好ましくない。

【0082】本明細書で用いるかぎり、モノ- $N$ -若しくはジ- $N$ ,  $N-(C_1-C_x)$ アルキル...なる用語は、それがジ- $N$ ,  $N-(C_1-C_x)$ アルキル...

( $x$ は整数を意味する)である場合に、独立的に採用される( $C_1-C_x$ )部分を意味する。

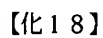
【0083】他の特徴と利点とは、本発明を説明する明細書と特許請求の範囲とから明らかになるであろう。

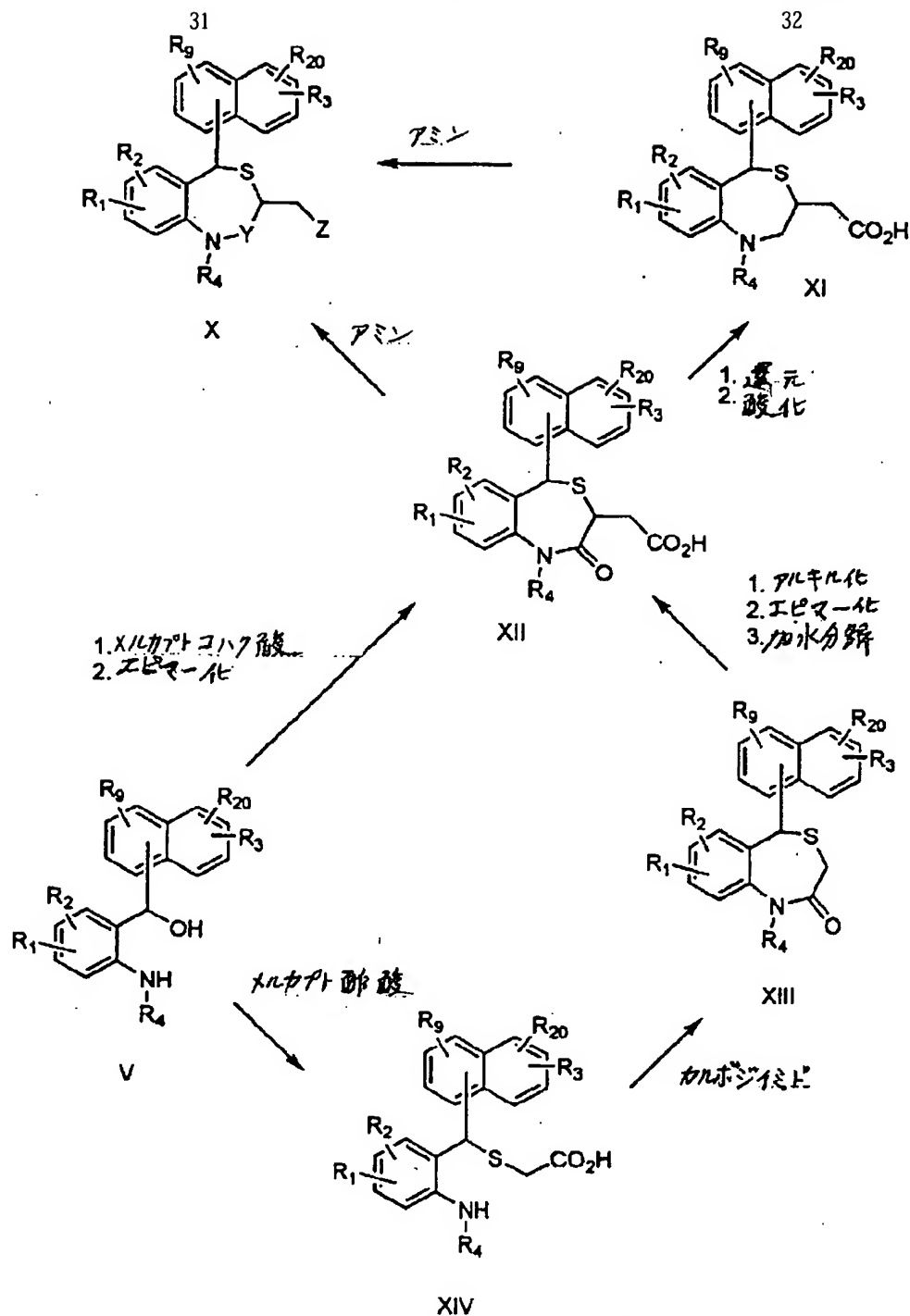
10 【0084】一般に、本発明の化合物は化学分野で周知の方法を包含する方法によって、特に本明細書に含まれる説明を考慮して、製造されることができる。本発明の化合物を製造するためのある種の方法は、本発明の他の態様として提供され、次の反応スキームによって説明される。

【0085】反応スキーム1

【化17】







【0087】予備的な注意として、幾つかの置換基（例えば、 $R_4$ ）は、合成シーケンスの後方の時点で置換基（例えば式VI及びVIIにおける $R_4$ ）の導入のために、他の官能基の転化によって最も良く調製されることができる。これらの転化方法を用いる時点は、置換基の性質と、反応条件に対する化合物の安定性とに依存して変化するが、当業者によって容易に決定されることができる。調製方法も当業者によって有機合成の慣用的な方法を用いて容易に決定されることができる。

【0088】また、本明細書に述べる幾つかの調製方法

は離れた官能基（即ち、カルボキシル、ヒドロキシル）の保護を必要とする。これらの保護基の必要性は離れた官能基の性質と、調製方法の条件とに依存して変化する。この必要性は当業者によって容易に判定される。保護基（例えば、ハロ（ $C_1-C_4$ ）アルキル、（ $C_1-C_4$ ）アルコキシメチル、アリールメチル及びトリ（ $C_1-C_4$ ）アルキルシリル）の一般的な説明とそれらの使用とに関しては、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Son

s, ニューヨーク, 1991を参照のこと。

【0089】反応スキーム1によると、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$ 及び $R_9$ は上述したとおりであり、Xがオキシであり、Yがカルボニル又はメチレンであり、Zが置換アミドである所望の式I化合物(式II化合物として示す)は適当なアミンを、Pが水素である対応する式III化合物(式II化合物においてZはカルボキシル)によってアシル化することによって製造することができる。Pが水素である式III化合物は、Pが既知のカルボキシル保護基である対応する式II化合物から加水分解によって製造することができる。或いは、加水分解工程を省略して、Zがカルボキシルである式II化合物の所望のプロトラグを得ることができる。

【0090】一般に、Pが既知のカルボキシル保護基である式III化合物は例えばメタノール/水のような水性アルコール溶媒中で例えば炭酸カリウムのような塩基によって約40℃～約80℃の温度において、好ましくは還流温度において約2時間～約18時間で加水分解されて、Zがカルボキシルである式II化合物を生じる。次に、この酸を例えばジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒中で例えばトリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下かつ例えばジエチルシアノホスホネート又はプロピルホスホン酸無水物のようなカップリング剤の存在下で、適当なアミンと約0℃～約40℃の温度において約1～約6時間結合させる。

【0091】或いは、この酸を例えば塩化メチレンのような反応に不活性な溶媒中、カルボジイミド(例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸)の存在下で適当なアミンと、約10℃～40℃の温度において約2～約24時間結合させる。

【0092】Z又はVがテトラゾルー5-イルである所望の式I化合物は、Z又はVがカルボキシルである対応する式I化合物からカルボキシル基をカルボキサミド基(Z又はVがCONH<sub>2</sub>である)に転化させ、カルボキサミドを脱水して、ニトリル(Z又はVがCNである)にして、このニトリルを適当なアジドと反応させて、所望のテトラゾール環を形成することによって製造することができる。

【0093】一般に、この酸を例えば塩化メチレンのような非プロトン性溶媒中でのカルボジイミダゾールとの15℃～約40℃の温度における約30分間～約4時間の反応、便利には室温における1時間の反応によって、イミダゾリドに転化させる。得られたイミダゾリドを、反応混合物中にアンモニアガスを10℃～約40℃の温度において約3分間～約30分間、好ましくは室温において約5分間又はTLC分析によって反応が完成したことが分かるまでバブルさせることによって、対応するアミドに転化させる。このアミドを例えば塩化メチレンのような不活性溶媒中での0℃における約25分間～2時間、好ましくは30分間のトリフルオロ酢酸無水物と

リエチレアミンとによる処理によってニトリルに転化させる。このニトリルをジメチルホルムアミド中で約90℃～約130℃の温度において約7時間～約60時間、好ましくは120℃において約24時間、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムとによって処理して、所望のテトラゾールを得る。

【0094】Z又はVが4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾルー3-イルである所望の式I化合物は、Z又はVがCNである対応する式I化合物から、このニトリルをアミドオキシムに転化させ、このアミドオキシムをカルボニル化剤と反応させて、対応する4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体を形成することによって製造することができる。

【0095】一般に、このニトリルをアルコール性溶媒中で例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下でのヒドロキシルアミン塩酸との反応によって約60℃～約110℃の温度において約5～24時間、好ましくは還流エタノール中で約18時間反応させることによって、アミドオキシムに転化させる。このアミドオキシムを還流酢酸エチル中でカルボニルジイミダゾール及びトリエチルアミンと24時間反応させることによって、対応する4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体に転化させる。

【0096】Zがアミノカルボニル又は(ジ)アルキルアミノカルボニルである所望の式I化合物は、Pがアルキルである対応する式III化合物から、例えばトルエンのような不活性溶媒中での約25℃～110℃の温度における約2～24時間のアミン塩とトリメチルアルミニウムとの錯体との反応によって製造することができる。アミンがアンモニアであるときに、この反応はニトリル又はカルボキサミドを生じることができる。ニトリルを例えばエタノール又はジメチルスルホキシドのような共通溶媒(cosolvent)中の炭酸カリウムのような塩基の存在下での10℃～100℃の温度における約2～24時間の水性過酸化水素による処理によって加水分解して、第1カルボキサミド(Z又はV=CONH<sub>2</sub>)にすることができる。或いは、Zがアミノカルボニル又は(ジ)アルキルアミノカルボニルである所望の式I化合物は、該酸をそのイミダゾリドに転化させ、次に、Z又はVがテトラゾルー5-イルである式I化合物の製造に関して上述したようにアミドに転化させることによって製造することができる。

【0097】カルボキシル基を有する式I化合物のプロドラッグは、該酸を例えばジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中の炭酸カリウムのような塩基の存在下で約15℃～約100℃の温度において約1～約24時間、適当なアルキルハライドと結合させることによって製造することができる。

【0098】或いは、該酸を例えば濃硫酸のような酸の

触媒量の存在下で約 20℃～約 120℃の温度において（好ましくは還流温度において）約 1～約 24 時間、溶媒としての適当なアルコールと結合させる。

【0099】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がオキシであり、 $Y$  がカルボニル又はメチレンであり、 $P$  が既知のカルボキシル保護基（上記参考文献を参照のこと）である所望の式 I I I 化合物は、対応する式 I V 化合物から環化によって製造することができる。

【0100】一般に、式 I V 化合物を例えばエタノールのようなアルコール性溶媒中で約 10℃～約 40℃の温度において（好ましくは周囲温度において）約 2～約 18 時間、例えば炭酸カリウムのような塩基と結合させる。

【0101】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がオキシであり、 $Y$  がカルボニル又はメチレンであり、 $P$  が既知のカルボキシル保護基（上記参考文献を参照のこと）である所望の式 I V 化合物は、適当な対応する式 V 化合物から必要に応じてアシル化又はアルキル化によって製造することができる。

【0102】一般に、 $Y$  がカルボニルである化合物に関しては、適当な式 V 化合物を例えばフマリルクロリドモノアルキルエステル(fumaryl chloride monoalkyl ester)のような適当なフマリルクロリド保護一酸と、例えば塩化メチレンのような、反応に不活性な溶媒中で約 10℃～約 50℃の温度において（典型的には周囲温度において）約 6～約 18 時間結合させる。一般に、 $Y$  がメチレンであるような化合物に関しては、適当な式 V 化合物を例えばアルキル 4-ハロクロトネートのような、適当な保護 4-ハロクロトン酸と、例えばジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒中で例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下において、約 10℃～約 50℃の温度において（典型的には周囲温度において）約 12～約 72 時間結合させる。

【0103】 $R_4$  置換基は式 V I 又は式 V 化合物のいずれかに下記 3 種類の選択可能な方法によって加えることができる。

【0104】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりである所望の式 V 化合物は適当な対応する式 V I 化合物からヒドロキシアルキル化（改良 Friedel-Crafts 反応）によって製造することができる。

【0105】一般には、式 V I 化合物を例えば三塩化ホウ素のようなルイス酸と、例えばベンゼン又はトルエンのような、反応に不活性な溶媒中でほぼ周囲温度からほぼ還流温度までの温度において約 1～約 6 時間、窒素雰囲気下で結合させて、中間体の錯体(complex)を形成する。得られた錯体を適当に置換されたナフタルデヒド(naphthaldehyde)と、例えばベンゼンのような反応に不活性な溶媒中の例えばトリエチルアミンのようなアミン

塩基の存在下で約 0℃～約 40℃の温度（典型的には、周囲温度）において約 30 分間～約 18 時間結合させて、その後にホウ素部分を水性酸開裂させる。

【0106】或いは、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりである所望の式 V 化合物は、 $R_4$  が上述したように任意に置換されたアルカノイルである対応式 V I 化合物を過剰な強塩基（好ましくは、 $n$ -ブチリチウムの 2.5 当量）によって、無水エーテル性溶媒(ethereal solvent)（好ましくは、テトラヒドロフラン）中で処理することによって製造することができる。この反応を 0℃～約 50℃の温度において約 1 時間～約 3 時間実施し、得られたジアニオンを適当なナフタルデヒドと反応させる。得られた置換フェニルナフタレニルメタノールを次に例えばボラン-ジメチルスルフィド錯体のような還元剤と、例えばテトラヒドロフランのような、エーテル性溶媒中で高温（典型的には、還流温度）において反応させて、対応するアミン（ $R_4$  に関して上述したように任意に置換される）を得る。

【0107】さらに他の選択可能な方法では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりである式 V 化合物は、 $R_4$  がアルコキシカルボニルである式 V I 化合物を過剰な強塩基（好ましくは、 $t$ -ブチリチウムの 2.4 当量）によって、約 -80℃～約 0℃の温度において処理することによって製造することができる。この反応を約 2 時間～約 4 時間実施し、得られたジアニオンを適当なナフタルデヒドと反応させる。得られた置換フェニルナフタレニルメタノール化合物を酸水溶液によって処理し、それによって、式 V 化合物（ $R_4$  が水素である）に転化させる。この化合物を式 V I 化合物の製造に関して述べる（以下で）条件と同様な条件下での還元性アミノ化によって、 $R_4$  がアルキル（上述したように任意に置換される）である式 V 化合物に変換させる。

【0108】 $R_1$  と  $R_2$  が上述したとおりであり、 $R_4$  がアルコキシカルボニルである所望の式 V I 化合物は、 $Y$  がカルボニルである式 I V 化合物の製造に用いた方法と同様な方法で、対応アニリンを適当なアルキルクロロホルメートによってアシル化することによって製造することができる。

【0109】 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_4$  が上述したとおりである所望の式 V I 化合物は適当な対応アニリンから還元性アミノ化によって製造することができる。

【0110】一般に、該アニリンを適当なアルキルアルデヒドと、例えば濃酢酸のようなプロトン性酸性溶媒中で約 10℃～約 50℃の温度（好ましくは、周囲温度）において約 30 分間～約 4 時間反応させた後に、例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いて約 0℃～約 20℃の温度において約 15 分間～約 4 時間還元する。

【0111】或いは、該アニリンを適当なアルキルアルデヒドと、例えば 1,2-ジクロロエタンのような非ブ

ロトン性溶媒中の例えば酢酸のような酸の存在下で約15℃～約40℃の温度（好ましくは、周囲温度）において約1時間～約20時間の期間反応させる。得られた化合物を例えば水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いて約-20℃～ほぼ周囲温度において約1時間～約20時間の期間還元する。

【0112】或いは、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がオキシであり、 $Y$  がカルボニルであり、 $P$  が既知のカルボキシル保護基（以下の参考文献を参照のこと）である所望の式 I I I 化合物は、対応する式 V I I 化合物から、還元とその後の環化とによって製造することができる。

【0113】一般に、式 I I V 化合物を例えば水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤と、メタノール中で0℃～30℃の温度において約15分間～約1時間と結合させる。得られた化合物を例えば炭酸カリウムのような塩基によって、例えばエタノールのようなアルコール性溶媒中で、約10℃～約40℃の温度（好ましくは、周囲温度）において約2時間～約18時間環化させる。

【0114】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がオキシであり、 $Y$  がカルボニルであり、 $P$  が既知のカルボキシル保護基（以下の参考文献を参照のこと）である所望の式 V I I 化合物は、適当な対応する式 V I I I 化合物から、アルキル化によって製造することができる。

【0115】一般に、式 V I I I 化合物を例えば水素化ナトリウムのような塩基によって、例えばジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒中で窒素雰囲気下、約0℃～約50℃の温度において約30分間～約2時間反応させる。次に、適当なアルキルハライド（例えば、 $R_4$  ハライド）を約0℃～約60℃の温度（典型的には、周囲温度）において加え、約30分間～約24時間反応させる。

【0116】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がオキシであり、 $Y$  がカルボニルであり、 $P$  が既知のカルボキシル保護基（以下の参考文献を参照のこと）である所望の式 V I I I 化合物は、適当な対応する式 I X 化合物から、アシル化によって製造することができる。

【0117】一般に、適当な式 I X 化合物を、例えばフマルクロリドモノアルキルエステルのような、適当なフマルクロリド保護酸と、例えば塩化メチレンのような反応に不活性な溶媒中で約10℃～約50℃の温度（典型的には、周囲温度）において約6時間～約18時間結合させる。

【0118】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりである所望の式 I X 化合物は、 $R_4$  がアルコキシカルボニルである、適当な対応する式 V I 化合物から、方向性オルトリチウム化とその後の該アミドの加水分解とによって製造することができる。

【0119】一般に、 $R_4$  がアルコキシカルボニルである適当な式 V I 化合物を過剰な強塩基によって、好ましくは2当量を越える *sec*-ブチルリチウム又は *t*-ブチルリチウムによって、無水エーテル性溶媒（好ましくは、テトラヒドロフラン）中で窒素雰囲気下、-40℃～10℃の温度（好ましくは、0℃）において約1時間～約5時間処理する。得られたジアニオンを次に適当なナフトエ酸の *Weinreb* アミドと、約-100℃～0℃、好ましくは-78℃の温度において、約30分間～約24時間、徐々に周囲温度まで加温しながら反応させる。得られたナフトフェノンを例えば塩酸のような酸水溶液によって、例えばテトラヒドロフラン又はジメトキシエタンのような共通溶媒中で、25℃～100℃の温度（好ましくは、還流温度）において約5時間～約48時間反応させる。

【0120】或いは、所望の式 I X 化合物は対応するイサト酸無水物から、*Weinreb* アミドへ転化させ、これを適当な金属化ナフタレン誘導体と縮合させることによって製造することができる。

【0121】一般には、イサト酸無水物を *O*、*N*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸と、水及び例えばジオキサン又はエタノールのような共通溶媒中で例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下、50℃～100℃の温度（好ましくは、還流温度）において約1～5時間反応させる。この *Weinreb* アミドを例えばブチルリチウムのような強塩基によって、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で窒素雰囲気下、-78℃～-40℃の温度において約0.5～2時間脱プロトンし、次に、例えばジエチルエーテルのような不活性溶媒中の適当な金属化（典型的には、リチウム化）ナフチル誘導体の溶液によって-100℃～0℃（好ましくは、-78℃）の温度において約0.5～約24時間（徐々に25℃に加温しながら）処理する。

【0122】反応スキーム2によって、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がチオであり、 $Y$  がカルボニル又はメチレンであり、 $Z$  が置換アミドである所望の式 X 化合物は、適当なアミンを対応する式 X I 又は X I I 化合物によってアシル化することによって製造することができる。一般には、この反応は式 I I 化合物に関して上述したように実施することができる。

【0123】 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{20}$  及び  $R_9$  が上述したとおりであり、 $X$  がチオであり、 $Y$  がメチレンである所望の式 X I 化合物は、 $Y$  がカルボニルである適当な対応式 X I I 化合物から、順次還元/酸化方法によって製造することができる。

【0124】一般に、式 X I I 化合物は例えばボラン-メチルスルフィド錯体を用いて例えばテトラヒドロフランのような反応に不活性な溶媒中で約20℃～80℃の温度（好ましくは、周囲温度）において約1～約24時

間、完全に還元させる。得られたアルコールを次に、最初のSwe m酸化とその後のアセトニトリル及び過酸化水素水溶液中での約-10℃～約25℃の温度における約30分間～約4時間の緩衝化(buffered)塩素酸ナトリウムによる酸化とを含む二段階方法を用いて酸化して式X I 化合物にする。

【0125】或いは、該アルコールを水性混合物中のt-ブチルヒドロペルオキシドと硫酸セチルトリメチルアンモニウムとを用いて、13を越えるpHにおいて直接酸化して該酸を得る。

【0126】R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>9</sub>が上述したとおりである所望の式X I I 化合物は、適当な対応する式X I I I 化合物から、アルキル化とその後のエピマー化と最後の加水分解とによって製造することができる。

【0127】一般に、式X I I I 化合物を例えばリチウムジイソプロピルアミドのような塩基と、例えばシクロヘキサン/テトラヒドロフランのような反応に不活性な溶媒中で、約-100℃～約-20℃の温度において約30分間～約3時間結合させ、次に、例えばt-ブチルプロモアセテートのような、適当なアルキルハロアセテートを添加し、約10℃～約40℃の温度（好ましくは、周囲温度）において約2～約24時間混合する。アルキル化生成物を例えばメタノールのようなアルコール性溶媒中で例えば炭酸カリウム塩基を用いて、約40℃～約80℃（好ましくは、60℃）の温度において1～6時間エピマー化して、排他的にトランス異性体にする。得られたアルキルエステルを例えばジクロロメタンのような反応に不活性な溶媒中で例えばトリフルオロ酢酸のような酸による処理によって加水分解することができる。

【0128】R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>9</sub>が上述したとおりである所望の式X I I I 化合物は、適当な対応する式X I V 化合物から、カルボジイミド条件下でのカップリングによって製造することができる。

【0129】一般に、式X I V 化合物を例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸のような適当なカルボジイミドと、例えばジクロロメタンのような反応に不活性な溶媒中、約10℃～約50℃の温度（便利には、周囲温度）において約5時間～約24時間結合させる。

【0130】R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>9</sub>が上述したとおりである所望の式X I V 化合物は、適当な対応する式V 化合物から、加溶媒分解性の置換反応(solvolytic displacement reaction)によって製造することができる。

【0131】一般に、式V 化合物をメルカプト酢酸と水性酸性条件下で約60℃～約120℃の温度（便利には、還流温度）において約2時間～約6時間結合させることができる。

【0132】或いは、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>20</sub>及びR<sub>9</sub>が上述したとおりである所望の式X I I 化合物は、適当な対応式V 化合物から、メルカプトコハク酸による加溶媒分解性置換反応と、ラクタムへの環化と、エピマー化とによって製造することができる。

【0133】一般的には、式V 化合物とメルカプトコハク酸とを、反応器のヘッドスペースを横切る窒素スイープ(nitrogen sweep)のような、水を除去する手段によって例えばプロピオン酸のようなカルボン酸中で結合させ、約100℃～約140℃に約12～72時間加熱する。環化生成物を例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で、例えば対応するアルコール溶媒中の金属アルコキシド塩基のような塩基（好ましくは、メタノール中のナトリウムメトキシド）によってほぼ周囲温度～還流温度において約1時間～約24時間の期間処理することによってトランス異性体にエピマー化する。

【0134】ある種の置換基（例えば、R<sub>4</sub>）が合成シーケンスの後方の時点において置換基（例えば、式V I とV I I におけるR<sub>4</sub>）を導入するための他の置換基の転化によって最も良く調製されることが再び言われる。これらの転化方法を用いる時点は、置換基の性質と、反応条件に対する化合物の安定性との依存して変化し、当業者によって容易に決定されることができる。製造方法も当業者によって有機合成の慣用的方法を用いて容易に決定されることができる。

【0135】或いは、本発明の化合物は以下で一般的に、実施例においてさらに詳しく述べるようなバイオトランスフォーメーション(biotransformation)によって製造することができる。

【0136】一般に、本発明の化合物は、変換すべき物質と他の必要な反応物とを多様な生体生物体(living organism)に由来する酵素と、化学的相互作用を起こさせるために適した条件下で接触させることによって製造することができる。続いて、反応生成物を分離させ、問題の反応生成物をそれらの化学構造と物理的及び生物学的性質との解明のために精製する。酵素は精製済み製品として又は未加工抽出物若しくは溶解物(lysate)中に又は完全な細胞中に存在することができ、溶液中若しくは懸濁液中（例えば、完全な細胞）に存在するか、又は支持面(supporting surface)に共有結合するか、又は浸透されうるマトリックス（例えば、アガロース又はアルギネートビーズ(alginate beads)）中に埋封されることができる。基質と他の必要な反応物（例えば、水、空気）は化学ディクテート(dictate)として供給される。一般に、この反応は反応物と生成物との物質移動を促進させるために1つ以上の液体相（水性及び/又は有機）の存在下で実施される。この反応は無菌的に実施することも無菌的に実施しないこともできる。反応の進行と反応生成物の単離とをモニターするための条件は反応系の物理的性質と、反応物及び生成物の化学とに応じて変化する。

る。

【0137】本発明の化合物を製造するための一般的な具体的方法を次に述べる。1個以上の培養器（例えば、発酵管又はフラスコ）に栄養培地（例えば、IOWA培地：デキストロース、酵母エキス、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、大豆粉、水；中性pHに調節）を加えて、次にスチーム滅菌する。各容器に寒天培養からの増殖物(growth from agar culture)、洗浄済み細胞若しくは孢子の懸濁液、又はバイオトランスフォーミング微生物(biotransforming microorganism)の液体栄養培地からのブロス(broth)を無菌的に接種する。これらの容器を発酵用に設定されたシェーカー上に装着し、適当な集団サイズにまで微生物増殖を促進するために充分な期間（例えば、1～3日間）適当な温度（例えば、20～40℃）において振とうする（例えば、100～300rpm）。変換させるべき基質を適当な水混和性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、エチルアルコール）中に溶解して、膜濾過によって滅菌する。各バイオトランスフォーメーション容器に、得られた溶液を無菌的に加えて、基質の望ましい濃度（例えば、100～200mcg/ml）を得る。供給済み容器をシェーカー上に装着し、基質が微生物代謝によって生成物（単数又は複数種類）に転化されるまで（例えば、1～10日間）上記のように振とうする。バイオトランスフォーメーション容器の内容物を適当な水不混和性溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン）によって抽出する。抽出からの溶媒層を回収し、一緒にし、減圧下で乾固するまで濃縮する。乾燥した粗生成物(crude)を精製方法と適合する溶媒（例えば、アセトニトリル、メタノール、又はHPLC方法の可動相）中に再溶解して、逆相高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）によって精製する。クロマトグラフィー分離中にバイオトランスフォーメーション生成物（単数又は複数種類）をUV吸光度とフォトダイオードアレイプロフィール(photodiode array profile)とによってモニターする。問題の生成物（単数又は複数種類）を含有するHPLC可動相の画分を保留し、生成物（単数又は複数種類）を可動相から適当な水不混和性溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン）によって抽出する。抽出からの溶媒層を回収し、無水硫酸ナトリウム又は無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して固体を除去し、減圧下で濃縮して、乾燥した精製バイオトランスフォーメーション生成物（単数又は複数種類）を得る。単離した生成物（単数又は複数種類）の化学構造を質量分光法と<sup>1</sup>H-NMRとに由来するデータから決定する。

【0138】上記反応スキームの出発物質及び試薬（例えば、4-ハロアニリン、1-ナフタルデヒド、フマル酸モノエチルエステル(fumaric acid monoethyl ester)、アミノ酸エステル、プロドラッグ残基、保護され

た形）は容易に入手可能であるか又は当業者によって有機合成の慣用的方法を用いて容易に合成されることができる。PCT公開WO96/09827に開示されたある一定の化合物の製造方法がある一定の出発物質の製造に補助手段として用いることができる。さらに、本発明の化合物を製造するために本発明で用いる中間体の幾つかは自然界に見い出されるアミノ酸であるか、このようなアミノ酸に関係するか又はこのようなアミノ酸から誘導される、このようなアミノ酸には大きな化学的関心が持たれ、商業的必要性がある、したがって、多くのこのような中間体は商業的に入手可能であり、文献に報告されており、他の通常入手可能な物質から、文献に報告される周知の方法によって容易に製造される。

【0139】上記方法は本発明の化合物の製造に有用であり、他の方法は実験の項において説明する。

【0140】式I化合物は不斉炭素原子を有するので、エナンチオマー又はジアステレオマーである。ジアステレオマー混合物をそれらの物理的・化学的差異に基づいてそれ自体公知の方法によって、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶によってそれらの個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーはエナンチオマー混合物を適当な光学活性化合物（例えば、アルコール又はアミン）との反応によってジアステレオマー混合物（例えば、エステル又は塩）に転化させ、これらのジアステレオマーを分離させ、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに転化させる（例えば、加水分解又は酸性化させる）ことによって分離することができる。全てのこのような異性体（ジアステレオマーとエナンチオマーとを包含する）は本発明の一部と見なされる。

【0141】例えばZが酸基を含有する、本発明の化合物の幾つかは酸性であり、医薬として受容されるカチオンと塩を形成する。このような塩の全ては本発明の範囲内であり、このような塩は慣用的な方法によって製造することができる。例えば、これらは簡単には酸エンティティ(entity)と塩基エンティティとを通常は化学量論比で、必要に応じて水性又は非水性又は部分的な水性媒質中で接触させることによって製造することができる。塩は濾過によって若しくは非溶媒による沈殿とその後の濾過によって若しくは溶媒の蒸発によって、又は水溶液の場合には、凍結乾燥によって、必要に応じて回収される。

【0142】例えばYがメチレンであり、Zがアミン基を含有する、本発明の化合物の幾つかは塩基性であり、医薬として受容されるアニオンと塩を形成する。このような塩の全ては本発明の範囲内であり、このような塩は慣用的な方法によって製造することができる。例えば、これらは簡単には酸エンティティと塩基エンティティとを通常は化学量論比で、必要に応じて水性又は非水性又は部分的な水性媒質中で接触させることによって製造することができる。塩は濾過によって若しくは非溶媒による



沈殿とその後の濾過によって若しくは溶媒の蒸発によって、又は水溶液の場合には、凍結乾燥によって、必要に応じて回収される。

【0143】さらに、本発明の化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合には、これらも本発明の範囲内である。

【0144】哺乳動物（例えば、ヒト）における疾患（例えば、本明細書に詳述するような）の治療への薬剤としての本発明の化合物の有用性は以下で述べるような、慣用的分析とインビトロ及びインビボ分析における本発明の化合物の活性によって実証される。このような分析は、本発明の化合物の活性を他の既知化合物の活性と比較することができる手段をも提供する。これらの比較の結果はこのような疾患の治療のための哺乳動物（ヒトを包含する）における投与量レベルを決定するために有用である。

【0145】本発明の化合物は全て、哺乳動物、特にヒトにおける血漿LDLコレステロールレベルを低下させる作用剤として治療用途に適用される。血液中のコレステロール濃度は心血管系障害、脳血管系障害又は末梢血管系障害と密接に関係するので、これらの化合物はこれらの抗高コレステロール血症作用(hypocholesterolemic action)のために、アテローム硬化症を予防し、停止させ及び／又は退行させる。

【0146】これらの化合物の抗高コレステロール血症活性は、本質的にMeth. Enzymol. 110, 359, 1985に既述されているような、[1-<sup>3</sup>H]ファルネシルピロホスフェート（[<sup>3</sup>H]FPP）から[<sup>3</sup>H]スクアレンへの総転化を、Analyt. Biochem. 203, 310, 1992に述べられている嫌気性雰囲気発酵系消費系を用いて、既知対照（例えば、ザラゴジン酸(zaragozic acid)A）と比較して測定することによって、スクアレンシンセターゼの作用に対するこれらの化合物の効果を評価することによって判定することができる。

【0147】簡単には、3μl量のDMSO（対照）又は化合物含有DMSOに、47μlのスクアレンシンセターゼ補因子／基質溶液（SQS補因子／基質溶液は50mM K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（pH7.4）、5.0mM MgCl<sub>2</sub>、411μM NADP<sup>+</sup>、3.4mMグルコース-6-ホスフェート、20U/mlのグルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ、15mM NaF、78.1mM アスコルビン酸ナトリウム、31.3U/mlのアスコルベートオキシダーゼ、及び[<sup>3</sup>H]FPPの指示最終濃度（比活性380/pmol）の1.56倍を含有する）と、1mg/mlのミクロソームタンパク質を含有する、25μlのPMED緩衝剤（PMED緩衝剤は50mM K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（pH7.4）、5mM MgCl<sub>2</sub>、1.0mM EDTA、5.0mM ジチオトレイトールを含有する）とを加える[最終分析濃

度：48mM K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（pH7.4）、4.8mM MgCl<sub>2</sub>、0.33mM EDTA、1.67mM DTT、258μM NADP<sup>+</sup>、2.1mM グルコース-6-ホスフェート、0.95Uグルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ、9.5mM NaF、50mM アスコルビン酸ナトリウム、1.5U アスコルベートオキシダーゼ、4%DMSO、及び5.1μM [<sup>3</sup>H]ファルネシルピロホスフェート]。37℃における30分間のインキュベーション後に、40μlの10M NaOHと、10μlの2mg/mlクロホルム中スクアレンとの連続的添加によって酵素反応を停止させる。けん化（90分、37℃）後に、アリコートをしリカゲルTLCに供給し、新たに形成されたスクアレンを未反応基質からトルエン-酢酸エチル（9：1）中でのクロマトグラフィーによって分離する。スクアレン帯をヨウ素蒸気によって可視化し、取り出し、Aquasil-2液体シンチレーション流体中に浸漬する。スクアレンシンセターゼ活性は、2モルの[<sup>3</sup>H]ファルネシルピロホスフェートが反応して1モルの[<sup>3</sup>H]スクアレンを形成する反応の化学量論に基づいてミクロソームタンパク質1mg当たりの37℃におけるインキュベーション1分間につきファルネシルピロホスフェートから形成されるスクアレンのpmolとして表現される、放射能標識の1/2はプレニル基含有(prenylation) [<sup>3</sup>H]ファルネシルピロホスフェートのC-1位置から1-プロ-<sup>3</sup>S水素放出のために失われる。スクアレンシンセターゼ活性の供給源としては、Harwood等(J. Lipid Res. 34, 377, 1993)が述べているように、ラット肝臓ミクロソームを用いる。簡単には、肝臓組織をリン酸塩緩衝化生理的食塩水中ですすぎ洗いし、直ちに4℃においてDounce組織ホモジナイザーを用いてPMED緩衝剤中で均質化する。ホモジネートを10,000xgにおいて4℃で20分間遠心分離して、得られた上清を178,000xgにおいて4℃で90分間遠心分離する。ミクロソームペレットをPMED緩衝剤中でPotter-Elvehjem乳棒によって再懸濁させ、使用するまで液体N<sub>2</sub>中で冷凍保存する。このような製剤(preparation)に関しては、3か月以内に酵素活性の注目すべき低下は存在しない。

【0148】これらの化合物の高コレステロール血症治療活性は標準操作に基づく方法によって実証することができる。例えば、コレステロール生合成の阻害におけるこれらの化合物のインビボ活性はHughes等の1977 J. Biol. Chem. 252:548の手段によって評価することができる。

【0149】これらの化合物の活性は雄CD1マウスにおける肝臓コレステロール生合成を対照に比べて低下させる、抗高コレステロール血症剤の量によって測定することができる。雄CD1マウスはコレステロールを含ま

10

20

30

40

50



ない食餌で12時間明/12時間暗サイクルにおいて維持される。明サイクルの中間で、動物に0.25%メチルセルロースと0.6%Tween 80と10%エタノールとを含有する生理的食塩水の0.5ml経口ボラス(対照動物)又は、この他に所望の濃度の供試化合物を含有する経口ボラスを投与する。ボラス投与の1時間後に、動物は水中に溶解した $[^{14}\text{C}]$ メバノラクトンの腹腔内注入(0.15ml)(0.5 $\mu\text{Ci}$ /動物)を受ける。放射能を注入した後1時間に、動物を殺し、肝臓を摘出し、けん化し[(2.5M KOH, 2時間) 10 60°C]、石油エーテルとエタノールとによって抽出する。けん化後に、放射能を測定する。測定した肝臓重量に基づいて総肝臓放射能を算出する。コレステロール生成の阻害度は処置動物の対照動物に対する総放射能の%として表現する。ある範囲の投与量の試験化合物によって実施した上記分析は肝臓コレステロール生成のインビボ低下のED<sub>50</sub>の測定を可能にする。

【0150】これらの化合物の高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症治療活性も、コレステロールレベル及び/又はトリグリセリドレベルを減ずるために必要な作用剤量を測定することによって実証することができる。例えば、LDLコレステロールレベルはある種の哺乳動物の血漿中で、例えば、ヒトの血漿リポタンパク質プロフィールに似た血漿リポタンパク質プロフィールを有するマーモセットの血漿中で測定することができる(Crook等, Arteriosclerosis 10, 625, 1990)。コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-CoAレダクターゼ阻害剤とスクアレンシンセターゼ阻害剤ザラゴジン酸Aはこの種における血漿コレステロール濃度を低下させる(Baxter等, 30 J. Biol. Chem. 267, 11705, 1992)。成体マーモセットを、各群が総血漿コレステロール濃度の同様な平均値±SDを有するように処置群に割り当てる。群に割り当てた後に、マーモセットに食餌ミックスとして又は胃内挿管法によって1~8週間毎日、化合物を投与する。対照マーモセットは投与用ビヒクルのみを摂取する。血漿総LDL及びHDLコレステロール値は、試験中の任意の時点において、肘前静脈から血液を採取し、密度勾配遠心分離によって血漿リポタンパク質をそれらの個々のサブクラスに分離し、既述したようにコレステロール濃度を測定することによって知ることができる(Crook等, Arteriosclerosis 10, 625, 1990)。例えば酵素分析キット(Wako Pure Chemical Industries)を用いて、トリグリセリドを同様に測定して、高トリグリセリド血症に対する効果を知ることができる。

【0151】化合物の抗アテローム硬化症効果は、ウサギ大動脈中の脂質沈着(deposition)を減ずるために必要な作用剤量を測定することによって実証されることがで 50

きる。雄ニュージーランド白ウサギに0.4コレステロールと5%落花生油とを含有する食餌を4日間投与する(1日1回ミール供給)。ウサギの周縁耳静脈から採血し、これらのサンプルから総血漿コレステロール値を測定する。次に、ウサギを、各群が総血漿コレステロール濃度の同様な平均値±SDを有するように処置群に割り当てる。群に割り当てた後に、マーモセットに食餌ミックスとして又はゼラチンベースコンフェクション(gelatin based confection)の小片上で与えられる化合物を毎日投与する。対照ウサギは投与用ビヒクルのみを食餌又はゼラチンコンフェクションとして摂取する。コレステロール/落花生油食餌は試験を通して化合物投与と共に続けられる。血漿コレステロール値を試験中の任意の時点において周縁耳静脈から採血することによって測定することができる。5か月後に、ウサギを殺し、大動脈を胸大動脈弓(thoracic arch)から腸胃動脈の分枝まで取り出す。大動脈から外膜を除去し、長軸方向に開き、次に、Holman等(Lab. Invest. 1958, 7, 42~47)が述べているように、Sudan 30 IVによって染色する。染色された表面積の割合をOptimas Image Analyzing System(Image Processing Systems)を用いてデンストメトリーによって定量する。脂質沈着の減少は、対照ウサギに比較した、薬物群における染色された表面積%の減少によって示される。

【0152】高コレステロール血症、高トリグリセリド血症又はアテローム硬化症の治療のための本発明の化合物の投与は、腸と肝臓とに化合物を投与する任意の方法によっておこなうことができる。これらの方法は経口ルート、非経口ルート、十二指腸内ルート等を包含する。

【0153】したがって、例えば、1投与形式では、本発明の化合物を夜間に1回、睡眠前に投与することができる。或いは、該化合物を1日2回~3回、ミールと共に又はミールなしに投与することができる。いずれにせよ、化合物(単数又は複数種類)の投与量と投与時間はもちろん、治療される対象、病気の重症度、投与方法及び処方医師の判断に依存する。したがって、患者毎の変化のために、以下に記載する投与量はガイドラインであり、医師は、医師が患者のために適当と考える、血漿コレステロールを低下させる化合物量を決定することができる。望ましい抗高コレステロール血症活性度を考える場合に、医師は例えば出発コレステロールレベル、他の心血管系危険要素、既往症の存在、患者の年齢及び医師の動機(motivation)を含めた多様な要素のバランスを取らなければならない。当業者は高コレステロール血症の治療のためのNational Cholesterol Educationプログラム指針(Circulation, 1991, 83:2154)について知っていると考えられる。

【0154】一般に、高コレステロール血症、高トリグ

リセリド血症又はアテローム硬化症の治療のための上記化合物の有効投与量は0.0005~50mg/kg/日、好ましくは0.001~25mg/kg/日、最も好ましくは0.005~5mg/kg/日の範囲内である。平均70kgのヒトに対しては、この有効投与量は0.000035~3.5g/日、好ましくは0.00007~1.75g/日、最も好ましくは0.00035~0.35g/日になると考えられる。

【0155】本発明の化合物は抗真菌剤としても有効であり、例えば哺乳動物（ヒトを包含する）のような動物における真菌感染症の治療的又は予防的処置に有用である。例えば、これらの化合物は特に微生物、Candida属、Trichophyton属、Microsporum属又はEpidermophyton属の菌種によって生ずるヒトにおける表在真菌感染症の治療又はCandida albicansによって生ずる粘膜感染症（例えば、鰐口瘡及び膣カンジダ症）の治療に有用である。これらの化合物はまた、例えば、Candida属菌種（例えば、Candida albicans）、Cryptococcus neoformans、Aspergillus flavus、Aspergillus fumigatus、Coccidioides属、Paracoccidioides属、Histoplasma属又はBlastomyces属の菌種によって生ずる全身性真菌感染症の治療に用いることもできる。

【0156】本発明の化合物の抗真菌活性のインビトロ評価は、適当な培地中の、特定の微生物の増殖が生ずることができない試験化合物濃度である最小阻止濃度（MIC）を測定することによっておこなうことができる。実際には、各々が特定濃度で混入された試験化合物を含む、一連の寒天プレート又はマイクロタイタープレート中の液体培地に例えばCryptococcus neoformansの標準培養物を接種して、各プレートを次に37℃において48時間インキュベートする。これらのプレートを次に真菌の増殖の有無に関して検査して、適当なMIC値を記録する。このような試験に用いられる他の微生物は、Candida albicans、Aspergillus fumigatus、Trichophyton属菌種、Microsporum属菌種又はEpidermophyton floccosum、Coccidioides immitis及びTorulopsis glabrataを包含することができる。

【0157】これらの化合物の抗真菌剤としてのインビボ評価は一連の投与量レベルにおいて、例えばCandida albicans、Aspergillus fumigatus又はCryptococcus neoformansの菌株を接種したマウス又はラットに腹腔内若しくは静脈内注入、又は経口投与することに

よっておこなうことができる。活性は、非処置群のマウスが死亡した後に処置群からの生存マウス数に基づいて評価することができる。

【0158】Candida属菌種感染モデルに関しては、感染症の致死効果に対して化合物が50%保護を与える投与量レベル（PD<sub>50</sub>）も評価する。

【0159】Aspergillus属菌種感染モデルに関しては、所定投与量を投与した後に感染症から治癒したマウス数が活性のさらなる評価を可能にする。

10 【0160】Cryptococcus属菌種感染モデルに関しては、所定投与量を投与した後のコロニー形成単位数を評価し、対照と比較して、化合物の効力を測定する。可能な肝臓毒性の予備評価も対照に比べた肝臓重量の増加に基づいておこなうことができる。

【0161】抗真菌治療法として、本発明の化合物は慣用的方法によって哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。

20 【0162】ヒトの抗真菌使用のために、本発明の化合物は単独で投与されることができ、一般には予定の投与ルート及び標準製薬法（standard pharmaceutical practice）に関して選択される製薬的キャリアーとの混合物として投与される。例えば、これらの化合物は例えば澱粉若しくはラクトースのような賦形剤を含有する錠剤として、又は単独で若しくは賦形剤との混合物としてのカプセル剤若しくはオブール剤（ovule）として、又はフレーバー若しくは着色剤を含有するエリキシル剤、溶液若しくは懸濁液として経口投与されることができ。これらは非経口的に、例えば静脈内、筋肉内又は皮下に注射されることができ。非経口的投与のためには、これらの化合物は他の物質、例えば溶液を血液と等張性にするために十分な塩又はグルコースを含有する無菌水溶液として最も良く用いられることができる。

30 【0163】ヒト患者への経口的又は非経口的抗真菌性投与のためには、抗真菌性治療のための本発明の化合物の一日投与量レベルは、経口的又は非経口的のいずれのルートで投与されるとしても、0.01~20mg/kg、好ましくは0.5~5mg/kg（単回量又は分割量として）である。したがって、本発明の化合物の錠剤又はカプセル剤は、必要に応じて、一度に1個又は2個以上投与するために5mg~0.5gの活性化化合物を含有する。いずれにせよ、医師が個々の患者に最も適した実際の投与量を決定し、この量は特定の患者の年齢、重量及び反応によって変化する。上記投与量は平均的なケースの例示であり；もちろん、個々の場合に、これより高い又は低い範囲も有効であり、このような範囲も本発明の範囲内である。

50 【0164】或いは、本発明の抗真菌性化合物は座薬ベッサリーとして投与されることができ、又はこれらはローション、溶液、クリーム、軟膏若しくはダスティング（dusting）パウダーとして局所施用されることができ

る。例えば、これらの化合物はポリエチレングリコール若しくは液体パラフィンの水性エマルジョンから成るクリーム中に混入することができる；又は白色ワックス若しくは白色軟質パラフィンペース中に1～10%の濃度で、必要に応じて安定剤若しくは防腐剤と共に、混入することができる。

【0165】本発明の化合物はコレステロール生合成阻害剤であるので、血流中を循環するアポリポタンパク質Eアイソフォーム(isoform)4のレベルを低下させることもできる。脳の中で製造されるアポリポタンパク質Eアイソフォーム4は中枢神経系を通っても循環し、脳脊髄液中に存在する。本発明の化合物はアルツハイマー病の治療に有用である。

【0166】アポリポタンパク質Eアイソフォーム4(“ApoEアイソフォーム4”)は、アポリポタンパク質E型4対立遺伝子の遺伝子産物(gene product)であるアポリポタンパク質であり、LDLを包含するリポタンパク質上で血流中を運搬される。アポリポタンパク質E型4対立遺伝子の1個又は2個のコピーを有することは、アルツハイマー病を発現する非常に大きな危険性に関連づけられている。肝臓では、低密度リポタンパク質受容体(LDL受容体)が血流からApoEアイソフォーム4を含有するリポタンパク質の幾つかを包含する種々なリポタンパク質を吸収し、取り入れる役割を果たす。LDL受容体は、LDL受容体の転写を抑制する、コレステロールに由来する遺伝子リプレッサーによって調節される。コレステロール生合成の阻害はこれらのコレステロール由来LDL遺伝子リプレッサーの存在を減ずる。これはLDL受容体産生の抑制を緩和し、肝臓において付加的なLDL受容体産生をもたらし、次に、血流からApoEアイソフォーム4含有リポタンパク質を含めたりポタンパク質の追加量を取り出すことになる。これらの化合物のアルツハイマー病治療活性は、本質的にMeth. Enzymol. 110, 359, 1985に既述されているような、 $[1-^3\text{H}]$  フアルネシルピロホスフェート( $[^3\text{H}]$  FPP)から $[^3\text{H}]$  スクアレンへの総転化を、Analyt. Biochem. 203, 310, 1992に述べられている嫌気性雰囲気発生酸素消費系を用いて、既知対照(例えば、ザラゴジン酸A)と比較して測定することによって、スクアレンシンセターゼの作用に対するこれらの化合物の効果を評価することによって判定することができる。この分析は上記にさらに詳しく説明される。

【0167】これらの化合物のアルツハイマー病治療活性も、ある種の哺乳動物の血漿中で、例えば、ヒトの血漿リポタンパク質プロフィールに似た血漿リポタンパク質プロフィールを有するマーマーモセットの血漿中でコレステロールレベル、例えば、LDLコレステロールレベルを低下させるために必要な作用剤量を測定することによって実証することができる(Crook等, Arterio

sclerosis 10, 625, 1990)。コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-CoAレダクターゼ阻害剤とスクアレンシンセターゼ阻害剤ザラゴジン酸Aはこの種における血漿コレステロール濃度を低下させる(Baxter等, J. Biol. Chem. 267, 11705, 1992)。この分析は、上記でさらに詳しく説明される。

【0168】本発明の化合物はアルツハイマー病を治療するための慣用的な方法を用いて投与することができる。一般に、アルツハイマー病を治療するための本発明のスクアレンシンセターゼ阻害剤の有効投与量は成人に対して約1mg～1000mg(好ましくは、5～100mg)の範囲内であり、この投与量は単回量として投与することも、2～4回分割量として投与することもできる。必要に応じて、これより大きい投与量が有利に用いられることある。

【0169】本発明の化合物はスクアレンシンセターゼ阻害剤であるので、尋常性アクネの治療に有効である。スクアレンは皮脂の主要成分であり、成人の皮脂の約12%を占める。尋常性アクネの重症度は皮脂分泌率(sebum secretion rate)と直接関係し、皮脂分泌率を低下させる数種類の化合物がアクネを改善することが判明している。本発明の化合物は、スクアレンを阻害することによって、皮脂分泌率を低下させ、それによってアクネを治療することができる。

【0170】皮脂中のスクアレン濃度は青春後に4倍に増加する、スクアレン濃度のこの増加が、単独で又は皮脂組成若しくは皮脂分泌率の他の変化と関連して、アクネの発現を促進すると考えられる。本発明の化合物は皮脂中のスクアレンの割合と総量とを減ずることによってアクネを予防又は軽減することに有用である。

【0171】皮脂中のスクアレンレベルを減ずることの他に、エポキシドの産生を制限することによって、皮脂は弱炎症性になる(常に存在するP. acneの代謝作用によって)。それ故、本発明の化合物はアクネを撲滅し(combat)、現在の角質溶解療法及び抗男性ホルモン療法よりも良好な、新しいアクネ治療法を確立するという二重の効果を提供することができる。

【0172】本発明の化合物の抗アクネ活性は、FEB S Letters 200(1), 173～176(1986)とJ. Cell Science 95, 125～136(1990)に述べられている条件と同様な条件を用いてヒト脂腺培養における該化合物のインビトロ効果を試験することによって実証することができる。したがって、ヒト脂腺培養物を試験化合物と共にインキュベートして、その後の皮脂産生と、皮脂組成の質的変化とを短期間測定して、対照及びその他のアクティブ(active)と比較することができる。

【0173】アクネの治療のためには、本発明の化合物を慣用的な方法によって投与することができる。アクネ

の治療のための各投与量単位は好ましくは0.001mg～1000mg、有利には0.01mg～400mgの有効成分を含有する。成人の治療に用いられる1日量は好ましくは0.001mg～5000mgの有効成分、最も好ましくは0.01mg～2000mgの有効成分の範囲であり、この量を例えば投与ルート及び患者の症状に依存して1～4回量/日として投与することができる。

【0174】本発明の化合物は他の薬剤と組合せて用いることもできる。例えば、本発明の化合物を以下で述べるような、他のコレステロール合成阻害剤及びコレステロール吸収阻害剤と、また例えば、フィブレート、ナイアシン、イオン交換樹脂、酸化防止剤、ACAT阻害剤及び胆汁酸封鎖剤のような他のコレステロール低下剤と組合せて、血漿コレステロールを低下させる手段として及びアテローム硬化症を治療するための手段として用いることもできる。或いは、本発明の化合物は真菌感染症の治療のために当該技術分野で周知の抗真菌剤（例えば、ラノステロール デメチラーゼ阻害剤）のような抗真菌剤と組合せることができる。或いは、本発明の化合物を他の抗アクネ剤（例えば、両方とも製薬業界で慣用的であるような、局所及び経口抗菌剤）と組合せて用いることもできる。複合治療法処置では、本発明のスクアレニンセターゼ阻害剤と他の薬物治療法との両方を慣用的方法によって哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。

【0175】特に、他のコレステロール吸収阻害剤とコレステロール合成阻害剤とを以下でさらに詳しく説明する。

【0176】他のコレステロール吸収阻害剤は例えばPCT WO94/00480に述べられている。

【0177】任意のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を本発明の組合せ態様における第2化合物として用いることができる。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤なる用語は、酵素HMG-CoAレダクターゼによって触媒される、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aからメバロン酸への生物変換反応(bioconversion)を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準分析方法に従って容易に知られる（例えば、Meth. Enzymol. 1981, 71:455～509と、これに記載される参考文献）。多様なこれらの化合物は以下で説明し、参照するが、この他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は当業者に周知である。米国特許第4,231,938号（この開示は本明細書に援用される）は例えばロバスタチンのような、Aspergillus属に属する微生物の培養後に単離されるある種の化合物を開示する。また、米国特許第4,444,784号（この開示は本明細書に援用される）は、例えばシムバスタチンのような、上記化合物の合成誘導体を開示する。また、米国特許第4,739,073号（この開

示は本明細書に援用される）は、例えばフルバスタチンのような、ある種の置換インドールを開示する。また、米国特許第4,346,227号（この開示は本明細書に援用される）は、例えばプラバスタチンのような、ML-236B誘導体を開示する。また、EP-491226A（この開示は本明細書に援用される）は、例えばリバスタチンのような、ある種のピリジルジヒドロキシヘプテン酸を開示する。さらに、米国特許第4,647,576号（この開示は本明細書に援用される）は、例えばアトルバスタチンのような、ある種の6-[2-(置換ピロル-1-イル)アルキル]ピラン-2-オン類を開示する。

【0178】任意のHMG-CoAシンターゼ阻害剤を本発明の組合せ態様における第2化合物として用いることができる。HMG-CoAシンターゼ阻害剤なる用語は、酵素HMG-CoAシンターゼによって触媒される、アセチル補酵素Aとアセトアセチル補酵素Aとからのヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aの生合成を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準分析方法に従って容易に知られる（例えば、Meth. Enzymol. 1975, 35:155～160と；Meth. Enzymol. 1985, 110:19～26と、これらに記載される参考文献）。多様なこれらの化合物は以下で説明し、参照するが、この他のHMG-CoAシンターゼ阻害剤は当業者に周知である。米国特許第5,120,729号（この開示は本明細書に援用される）はある種のβ-ラクタム誘導体を開示する。米国特許第5,064,856号（この開示は本明細書に援用される）は、微生物(MF5253)を培養することによって製造されるある種のスピロラクトン誘導体を開示する。米国特許第4,847,271号（この開示は本明細書に援用される）は、例えば11-(3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセタリル)-3,5,7-トリメチル-2,4-ウンデカージエン酸誘導体を開示する。

【0179】HMG-CoAレダクターゼ遺伝子発現を低下させる任意の化合物を本発明の組合せ態様の第2化合物として用いることができる。これらの作用剤は、DNAの転写を阻止するHMG-CoAレダクターゼ転写阻害剤又はタンパク質中へのHMG-CoAレダクターゼをコードするmRNAの翻訳を妨害する翻訳阻害剤でありうる。このような化合物は転写又は翻訳に直接影響を与えることができるか、又は上記活性を有する化合物に、コレステロール生合成カスケード中の1種以上の酵素によってバイオトランスフォームされることができ、又は上記活性を有するイソブレン代謝産物の蓄積をもたらすことができる。このような調節は当業者によって標準分析法に従って容易に判定される（Meth. Enzymol. 1985, 110:9～19）。幾つかの化合物を以下で説明し、参照するが、HMG-CoA

レダクターゼ遺伝子発現の他の阻害剤は当業者に周知である。米国特許第5,041,432号(この開示は本明細書に援用される)は、ある種の15-置換ラノステロール誘導体を開示する。HMG-CoAレダクターゼの合成を抑制する他の酸素化ステロールはE. I. Mercerによって考察されている(Prog. Lip. Res. 1993, 32:357~416)。

【0180】任意のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤を本発明の組合せ態様に第2化合物として用いることができる。スクアレンエポキシダーゼ阻害剤なる用語は、酵素スクアレンエポキシダーゼによって触媒される、スクアレンと分子状酸素とのスクアレン-2,3-エポキシドへの生物変換反応を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準分析法に従って容易に判定される(Biochim. Biophys. Acta 1984, 794:466~471)。多様なこれらの化合物は以下で説明し、参照するが、他のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤も当業者に周知である。米国特許第5,011,859号と第5,064,864号と(これらの開示は本明細書に援用される)はスクアレンのある種のフルオロ類似体を開示する。EP公開395,768A(この開示は本明細書に援用される)はある種の置換アリルアミン誘導体を開示する。PCT公開WO9312069A(この開示は本明細書に援用される)はある種のアミノアルコール誘導体を開示する。米国特許第5,051,534号(この開示は本明細書に援用される)はある種のシクロプロピルオキシスクアレン誘導体を開示する。

【0181】任意のスクアレンシクラーゼ阻害剤を本発明の組合せ態様に第2成分として用いることができる。スクアレンシクラーゼ阻害剤なる用語は、酵素スクアレンシクラーゼによって触媒される、スクアレン-2,3-エポキシドからラノステロールへの生物変換反応を阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって標準分析法に従って容易に判定される(FEBS Lett. 1989, 244:347~350)。さらに、以下で説明し、参照する化合物はスクアレンシクラーゼ阻害剤であるが、他のスクアレンシクラーゼ阻害剤も当業者に周知であろう。PCT公開9410150(この開示は本明細書に援用される)は例えばN-トリフルオロアセチル-1,2,3,5,6,7,8,8 $\alpha$ -オクタヒドロ-2-アシル-5,5,8 $\alpha$ (ベータ)-トリメチル-6(ベータ)-イソキノリンアミンのような、ある種の1,2,3,5,6,7,8,8 $\alpha$ -オクタヒドロ-5,5,8 $\alpha$ (ベータ)-トリメチル-6-イソキノリンアミン誘導体を開示する。フランス特許公開2697250(この開示は本明細書に援用される)は、例えば1-(1,5,9-トリメチルデシル)- $\beta$ , $\beta$ -ジメチル-4-ピペリジンエタノールのような、ある種の $\beta$ , $\beta$ -ジメチル-4-ピペリジンエ

タノール誘導体を開示する。

【0182】任意の複合スクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤を本発明の組合せ態様の第2成分として用いることができる。複合スクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤なる用語は、スクアレン-2,3-エポキシド中間体を介したスクアレンからラノステロールへの生物変換反応を阻害する化合物を意味する。幾つかの分析(ある一定の実験条件)では、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤とスクアレンシクラーゼ阻害剤とを識別することが不可能である、しかし、これらの分析(実験条件)は当業者によって認識されている。したがって、複合スクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤による阻害は当業者によってスクアレンシクラーゼ阻害剤又はスクアレンエポキシダーゼ阻害剤の上記標準分析法に従って容易に判定される。多様なこれらの化合物を以下で説明し、参照するが、他のスクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤も当業者に周知であろう。米国特許第5,084,461号と第5,278,171号(これらの開示は本明細書に援用される)はある種のアザデカリン誘導体を開示する。EP公開468,434(この開示は本明細書に援用される)はある種のピペリジルエーテルと、例えば2-(1-ピペリジル)フェニルイソペンチルスルホキシド及び2-(1-ピペリジル)エチルエチルスルフィドのようなチオエーテル誘導体とを開示する。PCT公開WO9401404(この開示は本明細書に援用される)は、例えば1-(1-オキソペンチル-5-フェニルチオ)-4-(2-ヒドロキシ-1-メチル)-エチル)ピペリジンのような、ある種のアシル-ピペリジンを開示する。米国特許第5,102,915号(この開示は本明細書に援用される)は、ある種のシクロプロピルオキシスクアレン誘導体を開示する。

【0183】任意のラノステロールデメチラーゼ阻害剤を本発明の組合せ態様の第2成分として用いることができる。ラノステロールデメチラーゼ阻害剤なる用語は、酵素ラノステロールデメチラーゼによって触媒される、ラノステロールの1,4-脱メチルを阻害する化合物を意味する。このような阻害は当業者によって上記標準分析法に従って容易に判定される(Biochemistry, 1994, 33:4702~4713と、これに含まれる参考文献)。多様なこれらの化合物を以下で説明し、参照するが、例えばフルコナゾール及びポリコナゾールのような、他のラノステロールデメチラーゼ阻害剤も当業者に周知であろう。ポリコナゾールは米国特許第5,278,175号(この開示は本明細書に援用される)に例示されており、(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1,2,4-トリアゾル-1-イル)ブタン-2-オールである。米国特許第4,782,059号と第4,894,37

5号と(これらの開示は本明細書に援用される)は、例えばシス-1-アセチル 4-(4-(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)ピペラジン(ケトコナゾール)のような、ある種のアゾールを開示する。EP公開492474A(この開示は本明細書に援用される)は例えば(2S,4S)-シス-2-(2-(4-クロロフェニル)エチル)-2-イミダゾール-1-イル)メチル-4-(4-アミノフェニル-チオ)メチル-1,3-ジオキソランのような、ある種のジオキソランを開示する。米国特許第5,041,432号(この開示は本明細書に援用される)は、ある種の15-置換ラノステロール誘導体を開示する。

【0184】本発明の化合物類は個々に投与することも、例えばカプセル剤、錠剤、粉末、カシェー剤、懸濁液又は溶液のような、任意の慣用的経口又は非経口投与形で一緒に投与することもできる。好ましい経口投与のためには、薬剤組成物は溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル剤、粉末等の形態をとることができる。

【0185】予定の投与形式に依存して、薬剤組成物は固体、半固体又は液体の投与形、例えば錠剤、ピル、カプセル剤、粉末、液体、懸濁液等の形態、好ましくは、正確な投与量の単回投与のために適した単位投与形で存在することができる。薬剤組成物は慣用的な医薬用キャリアー又は賦形剤及び有効成分としての本発明による化合物(単数又は複数種類)を包含する。さらに、薬剤組成物は他の医薬又は薬剤、キャリアー、アジュバント等を包含する事ができる。本発明による薬剤組成物は0.1%~85%、好ましくは1~70%の本発明の化合物を含有することができる。いずれにせよ、投与されるべき組成物又は製剤は、治療されるべき対象の症状、即ち、高コレステロール血症、アテローム硬化症、アルツハイマー病又は真菌感染症を治療するための有効量で本発明の化合物の量を含有する。

【0186】固体の薬剤組成物に関しては、慣用的な無毒の固体キャリアーは例えば医薬等級のマントール、ラクトース、澱粉、セテアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム等を包含する。

【0187】液体の医薬として投与可能な組成物は、例えば水、生理的食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等のようなキャリアー中に本発明の化合物を溶解若しくは分散させ、又は他のやり方で用意し、任意に医薬用アジュバントと混合して、溶液若しくは分散液を形成することによって製造することができる。

【0188】ある一定量の有効成分を含む種々な薬剤組成物の製造方法は周知であり、この開示を考慮するならば当業者に明らかであろう。例えば、Remington's

Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company、ペンシルバニア州、イースター、第15版(1975)を参照のこと。

【0189】本発明は、別々に投与されることができる有効成分の組合せによる高コレステロール血症、真菌感染症又はアクネの治療に係る態様を有するので、本発明は分離した薬剤組成物をキット形に一緒にすることにも関する。このキットは2種類の別々の薬剤組成物、式I化合物と上述したような第2化合物とを含む。このキットは別々の組成物を含有するための、例えば分割式ボトル又は分割式ホイルパケットのようなコンテナ手段を含む。典型的には、キットは別々の成分の投与に関する指示を含む。別々の成分を異なる投与形態(例えば、経口と非経口)で投与する場合、又は別々の成分を異なる投与間隔で投与する場合又は組合せの個々の成分の滴定を処方医師が望む場合に、このキット形は特に有利である。

【0190】このようなキットの例はいわゆるプリスターパックである。プリスターパックはパッケージング業界で周知であり、医薬の単位投与形(錠剤、カプセル剤等)のパッケージングに現在広範囲に用いられている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック物質のホイルで覆われた比較的硬質の物質のシートから成る。パッケージングプロセス中に、プラスチックホイルに凹みが形成される。これらの凹みはパックされるべき錠剤又はカプセル剤のサイズ及び形状を有する。次に、錠剤又はカプセル剤をこれらの凹みに入れ、比較的硬質の物質のシートをプラスチックホイルに対して、凹みが形成された方向とは反対であるホイル面においてシールする。この結果、錠剤又はカプセル剤はプラスチックホイルとシートの間で凹みに入って密封される。シートの強度が、凹みに手動で加圧すると錠剤又はカプセル剤がプリスターパックから取り出され、それによってシートの凹みの位置には開口が形成されるような強度であることが好ましい。錠剤又はカプセル剤を次に開口から取り出すことができる。

【0191】例えば、錠剤又はカプセル剤に隣接して数字として、キットにメモリー手段(memory aid)を与え、数字がこのように指定された錠剤又はカプセル剤が服用されるべきレジメン(regimen)の日に一致するようにすることが望ましい。このようなメモリー手段の他の例は、例えば“第1週、月曜日、火曜日・・・等、第2週、月曜日、火曜日・・・”等のような、カード上に印刷されたカレンダーである。メモリー手段の他の変更態様は容易に明らかであろう。“1日量”は所定日に服用されるべき1個の錠剤若しくはカプセル剤であることも、数個のピル若しくはカプセル剤であることもできる。また、式I化合物の1日量が1個の錠剤若しくはカプセル剤から成り、第2化合物の1日量が数個の錠剤若しくは



カプセル剤から成ることも、この逆であることもできる。メモリー手段はこのことを反映すべきである。

【0192】本発明の他の特定の実施態様では、1日量をそれらの予定の使用順序で一度に1個分配するように設計されたディスペンサーを備える。好ましくは、レジメンにさらに従い易くするために、ディスペンサーにメモリー手段を備える。このようなメモリー手段の例は、既に分配された1日量の数を表示する機械的カウンターである。このようなメモリー手段の他の例は、例えば、最後の1日量が服用された日付を読み取る及び／又は次の用量を服用すべきであるときを人に思い出させる液晶リードアウト(readout)又は可聴式リマインダーシグナル(reminder signal)を備えた電池式マイクロチップメモリーである。

【0193】以下の実施例では、プロトン核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H}$  NMR)と核磁気共鳴スペクトル( $^{13}\text{C}$  NMR)を重水素化溶媒中の溶液に関して測定した。他に指定しないかぎり、300MHz機器においてNMRスペクトルを記録した。ピーク形状は次のような意味である：s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；br、幅広い；c、複雑。

【0194】

【実施例】

実施例1

N-[トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-アセチル] イソニペコチン酸 25mlのIOWA Medium(無水デキストロス、20g；酵母エキス、5g；リン酸水素ナトリウム、5g；塩化ナトリウム、5g；大豆粉、5g；蒸留水、1リットル；1N硫酸によってpH7.2に調節)をMortonクロージャーを備えた6個の125ml Delongフラスコの各々に加え、得られた組合せを15psig、121℃において30分間、スチーム\*

HPLC方法#1

カラム： Nova-Pak C18, 7.8x300mm  
可動相： 60%アセトニトリル：40%水性緩衝剤(0.05Mリン酸水素ナトリウム、リン酸によってpH3.5に調節)  
流速： アイソクラチック(isocratic)、5.0ml/分  
モニター： 221nmにおけるUV吸光度；195~400nmにおけるフォトダイオードアレイ  
ラン時間： 12分間

【0196】標題化合物は2.4分間の保持時間と、219nmと266nmにおける最大吸光度とを有した。標題化合物を含有するHPLC可動相画分(34ml)を保留させ、クロロホルム(2x；140ml総量)によって抽出した。クロロホルム抽出層を回収し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、固体を除去

\*滅菌した。1つのフラスコに酵母マルトエキス寒天(ATCC Medium 196)上で増殖させたStreptomyces griseus (American Type Culture Collection菌株13273)の純粋培養物の寒天斜面培養からのループフル増殖物(a loopful of growth)を無菌的に接種した。この接種原(inoculum)フラスコを回転シェーカー(2インチ スロー(throw))上に垂直に装着し、210rpm、28℃において2日間振とうした。次に、IOWA Medium含有する他の5個のフラスコの各々に、接種原フラスコから採取した0.125mlの栄養培養物(細胞と増殖培地)を無菌的に接種した。得られた5個のバイオトランスフォーメーションフラスコを回転シェーカー上に垂直に装着し、210rpm、28℃において2日間振とうした。(一) -N-[トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-アセチル] イソニペコチン酸をジメチルホルムアミド中に溶解し(20mg/ml)、膜濾過(0.2ミクロン孔度)によって滅菌した。5個のバイオトランスフォーメーションフラスコの各々に、得られた溶液の0.25mlを無菌的に加え、200mcg/mlの初期基質濃度を得た。供給済みフラスコ(dosed flask)を回転シェーカー上に垂直に装着し、210rpm、28℃において7日間振とうした。バイオトランスフォーメーションフラスコの内容物をクロロホルム(3x；150ml総量/フラスコ)で抽出した。クロロホルム抽出層を回収し、一緒にし、無水硫酸マグネシウム(0.5~1g)上で乾燥させ、濾過して、固体を除去し、減圧下で濃縮乾固させた。乾燥した粗生成物(crude)(85.1mg)をメタノール(400ml)中に再溶解し、遠心して(16,000xg, 5分間)、不溶物を除去し、逆相高性能液体クロマトグラフィー(HPLC方法#1)によって精製した。

【0195】

し、減圧下で濃縮乾固させて、2.7mgの標題化合物を得た。総プロセス収率は11%であった。

【0197】MS (FAB)： 595 (M+H).  
 $^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )： $\delta$  1.02 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (m, 1

H), 2.77 (t, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.85 (d, 1H).

#### 【0198】実施例2

トランス-7-クロロ-5-(ナフタレン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸 25mlのIOWA Medium (無水デキストロス, 20g; 酵母エキス, 5g; リン酸水素二カリウム, 5g; 塩化ナトリウム, 5g; 大豆粉, 5g; 蒸留水, 1リットル; 1N硫酸によってpH7.2に調節) をMortonクロージャーを備えた125ml Delongフラスコに加え、得られた組合せを15psig、121℃において30分間、スチーム滅菌した。このフラスコにIOWA Medium寒天 (IOWA Mediumに15gの寒天を付加) 上で増殖させた Actinoplanes 属菌種 (American T\*

#### HPLC方法#2

カラム: Microsorb C18, 10x250mm  
可動相: 35%アセトニトリル: 35%メタノール: 40%水性緩衝剤 (0.01Mリン酸水素一ナトリウム)  
流速: アイソクラチック、5.0ml/分  
モニター: 214nmにおけるUV吸光度; 195~400nmにおけるフォトダイオードアレイ  
ラン時間: 30分間

【0200】標題化合物は4.1分間の保持時間と、223nmと252nmにおける最大吸光度とを有した。標題化合物を含有するHPLC可動相画分を保留させ、クロロホルムによって抽出した。クロロホルム抽出層を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、固体を除去し、減圧下で濃縮乾固させて、2.0mgの標題化合物を得た。総プロセス収率は40%であった。

【0201】MS (サーモスプレイ): 484 (M+H).

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm, 7.94 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.34 (t, 1H), 1.20 (3H).

#### 【0202】実施例3

\* type Culture Collection 菌株 53771) の純粋培養物の寒天斜面培養から採取したループフル増殖物を無菌的に接種した。このフラスコを回転シェーカー (2インチ スロー) 上に垂直に装着し、210rpm、28℃において2日間振とうした。次に、トランス-7-クロロ-5-(ナフタレン-1-イル)-1-ネオベンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸をジメチルスルホキシド中に溶解し (20mg/ml)、膜濾過 (0.2ミクロン孔度) によって滅菌した。このパイオトランスフォーメーションフラスコに、得られた溶液の0.25mlを無菌的に加え、200mcg/mlの初期基質濃度を得た。供給済みフラスコを回転シェーカー上に垂直に装着し、210rpm、28℃において5日間振とうした。パイオトランスフォーメーションフラスコの内容物を酢酸エチル (3x; 150ml 総量/フラスコ) で抽出した。酢酸エチル抽出層を回収し、一緒にし、減圧下で濃縮乾固させた。乾燥した粗生成物をメタノール中に再溶解し、逆相高性能液体クロマトグラフィー (HPLC方法#2) によって精製した。

#### 【0199】

トランス-7-クロロ-5-(ナフタレン-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸

25mlのIOWA Medium (無水デキストロス, 20g; 酵母エキス, 5g; リン酸水素二カリウム, 5g; 塩化ナトリウム, 5g; 大豆粉, 5g; 蒸留水, 1リットル; 1N硫酸によってpH7.2に調節) をMortonクロージャーを備えた3個の125ml Delongフラスコの各々に加え、得られた組合せを15psig、121℃において30分間、スチーム滅菌した。3個のフラスコの各々に、Dulbeccoリン酸緩衝化生理的食塩水中の Absidia pseudocyclindrospora (American Type Culture Collection 菌株 24169) の胞子の純粋懸濁液の0.25mlを無菌的に接種した。これらのフラスコを回転シェーカー (2インチ スロー) 上に垂直に装着し、210rpm、28℃において2日間振とうした。次に、トランス



61

ー7-クロロ-5-(ナフテン-1-イル)-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸をジメチルスルホキシド中に溶解し(20 mg/ml)、膜濾過(0.2ミクロン孔度)によって滅菌した。これらの3個のバイオトランスフォーメーションフラスコの各々に、得られた溶液の0.25 mlを無菌的に加え、200 mg/mlの初期基質濃度を得た。供給済みフラスコを回転シェーカー上に垂直に装着し、210 rpm、28℃に\*

### HPLC方法#3

カラム: Kromasil C4, 10 x 250 mm  
 可動相: 35%アセトニトリル: 35%メタノール: 40%水性緩衝剤(0.01 Mリン酸水素ナトリウム)  
 流速: アイソクラチック、5.0 ml/分  
 モニター: 214 nmにおけるUV吸光度; 195~400 nmにおけるフォトダイオードアレイ  
 ラン時間: 30分間

【0204】標題化合物は5.5分間の保持時間と、223 nmと252 nmにおける最大吸光度とを有した。標題化合物を含有するHPLC可動相画分を保留させ、クロロホルムによって抽出した。クロロホルム抽出層を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、固体を除去し、減圧下で濃縮乾固させて、2.7 mgの標題化合物を得た。総プロセス収率は18%であった。

【0205】MS(サーモスプレイ): 468 (M+H).

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm, 8.35 (d, 1H), 7.70 (1H), 7.50 (t, 1H), 7.48-, 7.30 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

### 【0206】実施例4

#### 3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロパナール

3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパナール(5.1 g, 50 mmol)とtert-ブチルジフェニルシリルクロリド(15.10 g, 55 mmol)とをジメチルホルムアミド(50 ml)中に溶解した。イミダゾール(3.74 g, 55 mmol)を一度に加えた。18時間攪拌した後に、混合物を水によって加水分解し、エーテルによって数回抽出した。一緒にした抽出層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル15:1)によって精製して、標題化合物(9.55 g, 56%)を無色油状物として得た。

【0207】<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 3.68 (s, 2H), 50

62

\* おいて5日間振とうした。バイオトランスフォーメーションフラスコの内容物を酢酸エチル(3 x 150 ml 総量/フラスコ)で抽出した。酢酸エチル抽出層を回収し、一緒にし、減圧下で濃縮乾固させた。乾燥した粗生成物をヘキサンで抽出し、得られたデフエイテッド(defatted)粗生成物をメタノール中に再溶解し、逆相高性能液体クロマトグラフィー(HPLC方法#3)によって精製した。

【0203】

1.08 (s, 15H).

### 【0208】実施例5

#### α-(1-ナフチル)-2-(3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ-5-クロロベンジルアルコール

水素化ホウ素ナトリウム(1.73 g, 45.8 mmol)を0℃において酢酸(105 ml)中のα-(1-ナフチル)-2-アミノ-5-クロロベンジルアルコール(9.76 g, 34.4 mmol)と3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロパナール(12.89 g, 37.9 mmol)との溶液に滴加した。反応混合物を室温に温度上昇させ、攪拌を45分間続けた。水による加水分解後に、この混合物を酢酸エチルによって繰り返し抽出した。一緒にした有機層を1 N水酸化ナトリウムによって洗浄し、MgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル9:1)によって精製して、標題化合物(12.01 g, 57%)を無色油状物として得た。

【0209】MS(TSP): 608 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (m, 3H), 7.63 (m, 4H), 7.37 (m, 12H), 7.13 (m, 1H), 6.88 s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.07 (br. s, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.87 (s, 6H).

### 【0210】実施例6

#### エチル トランス-3-{N-[4-クロロ-2-(α-ヒドロキシ-1-ナフチルメチル)フェニル]-N-[3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-N-カルバモイル}アクリレニト

α-(1-ナフチル)-2-(3-tert-ブチルジ

フェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ-5-クロロベンジルアルコール (12.0 g, 19.7 mmol) とモノエチルフマレートクロリド (monoethyl fumarate chloride) (4.17 g, 25.7 mmol) とをジクロロメタン (300 ml) 中に溶解した後に、室温において炭酸水素ナトリウム (3.32 g, 39.5 mmol) を添加した。この混合物を18時間攪拌し、次に、水によって加水分解し、ジクロロメタンによって数回抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物を無色油状物 (14.49 g) として得て、これ以上精製せずに用いた。

【0211】MS (TSP) : 735 (M+H<sup>+</sup>) .

【0212】実施例7

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート

エチル トランス-3-{N-[4-クロロ-2-(α-ヒドロキシ-1-ナフチルメチル)フェニル]-N-[3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル]-N-カルバモイル}アクリレート (14.49 g) と炭酸カリウム (5.45 g, 39.5 mmol) とをエタノール (150 ml) 中に溶解し、室温において3日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。水層を酢酸エチルによってさらに抽出し、一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル 60:1) によって精製して、標題化合物 (7.32 g, 2段階として50%収率) を得た。

【0213】MS (TSP) : 735 (M+H<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.27 (m, 1.3H), 6.52 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.40 (dd, 2H), 2.95 (ddd, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.09 (s, 1.2H), 0.99 (s, 3H) .

【0214】実施例8

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(3-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート (8.52 g, 11.62 mmol) をア

セトニトリル (200 ml) 中に溶解した。水中HFの溶液 (50%, 50 ml) を室温において加えた。18時間攪拌した後に、飽和炭酸水素ナトリウムによって加水分解し、ジクロロメタンによって水層を繰り返して抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール99:1) によって精製して、標題化合物 (4.64 g, 81%) を無色固体として得た。

10 【0215】MS (TSP) : 496 (M+H<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.91 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.24 (t, 1H), 2.97 (ddd, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) .

20 【0216】実施例9

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2-ホルミル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート

-60℃においてジクロロメタン (75 ml) 中の塩化オキサリル (1.31 g, 10.3 mmol) の溶液に、ジメチルスルホキシド (1.61 g, 20.6 mmol) を滴加した。ガス発生が停止するまで、混合物を攪拌した。ジクロロメタン (30 ml) 中に溶解したエチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート (4.6 g, 9.4 mmol) を-60℃において5分間かけて滴加し、攪拌をさらに15分間続けた。この混合物をトリエチルアミン (4.73 g, 46.8 mmol) によって反応停止させて(quenched)から、室温に温度上昇させた。水を添加し、有機層を分離し、水層をジクロロメタンによって反復抽出した後に、一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール99:1) によって精製して、標題化合物 (4.62 g, 99%) を得た。

40 【0217】MS (TSP) : 494 (M+H<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.62 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.82 (d, 1H), 2.95 (dd

65

d, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.13 (s, 3H).

【0218】実施例10

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2,2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート

室温においてチタンテトライソプロポキシド (3.45 g, 12.15 mmol) 中のエチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2-ホルミル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート (2.0 g, 4.05 mmol) に、ジメチルアミン (0.18 g, 4.0 mmol) を加えた。1時間攪拌した後に、水素化シアノホウ素ナトリウム (sodium cyanoborohydride) (0.38 g, 6.0 mmol) とエタノール (20 ml) とを加えた。混合物をさらに18時間攪拌してから、2N水酸化ナトリウムを加えた。混合物をジクロロメタンによって数回抽出し、一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧で濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア水溶液99:1:0.1~98:2:0.2) によって精製して、標題化合物 (1.23 g, 58%) を黄色油状物として得た。

【0219】MS (TSP) : 523 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.42 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.70 (d, 2H), 2.97 (ddd, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

【0220】実施例11

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2,2-ジメチル-3-(4-モルホリノ)プロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート

1当量のモルホリンを用いたことと、混合物を5時間攪拌したこと以外は、実施例10に述べた方法と同様な方法で、標題化合物を調製した。

【0221】54%収率

MS (TSP) : 565 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.92 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.39 (m, 5H), 6.59 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 5H), 3.23 (t, 1H), 3.10

66

(m, 1H), 2.97 (ddd, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

【0222】実施例12

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2,2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸

エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2,2-ジメチル-3-(4-モルホリノ)プロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート (212 mg, 0.41 mmol) と炭酸カリウム (112 mg, 0.83 mmol) とをMeOH (8 ml) と水 (2.5 ml) との混合物中で60℃において18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、2N HClによってpH2に酸性化し、酢酸エチルによって数回抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>によって乾燥させた。濾液を減圧で濃縮して、標題化合物 (156 mg, 76%収率) を得た。

【0223】MS (TSP) : 495 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.90 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.08 (s, 6H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (ddd, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

【0224】実施例13

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2,2-ジメチル-3-(4-モルホリノ)プロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸

実施例11の化合物を用いて、実施例12に述べた方法と同様な方法を用いて、標題化合物を製造した。

【0225】99%収率.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 3.57 (m, 5H), 3.25 (d, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.02 (ddd, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

【0226】実施例14

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2,2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-

4. 1-ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド  
 トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2, 2-ジメチル-3-(4-モルホリノ)-プロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸(11.6g, 2.35mmol)と1, 1'-カルボニルジイミダゾール(1.91g, 11.8mmol)とをジメチルホルムアミド(75ml)中に溶解した。室温において1時間攪拌した後に、炭酸水素アンモニウム(1.86g, 23.5mmol)を反応混合物に一度に添加し、室温においてさらに18時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を直接フラッシュクロマトグラフィーした(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア水溶液9:1:0.1~98:2:0.2)。固体をジクロロメタン中に入れ、エーテル中の化学量論量の1N HClを加えた。溶媒を除去して固体を得、これをエタノール中に溶解し、エーテルによって沈殿させて、標題化合物(0.42g, 36%)を無色固体として得た。

【0227】MS(TSP): 494 (M+H<sup>+</sup>).  
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.89 (br. s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.76 (br. s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.17 (m), 2.85 (br. s, 6H), 2.65 (dd, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

【0228】実施例15  
 トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(2, 2-ジメチル-3-(4-モルホリノ)-プロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド  
 実施例13の化合物を用いて、実施例14に述べた方法と同様な方法を用いて、標題化合物を製造した。

【0229】12%収率  
 MS(TSP): 536 (M+H<sup>+</sup>).  
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.43 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.77 (br. s, 1H), 5.33 (br. s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.67 (m, 5H), 2.85 (dd, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

【0230】実施例16  
 エチル トランス-3-{N-[4-クロロ-2-(1-ナフトイル)フェニル]-N-カルバモイル}アクリレート

ジクロロメタン(200ml)中の炭酸水素ナトリウム(5.0g, 59mmol)と2-アミノ-5-クロロフェニル(1-ナフチル)ケトン(10.0g, 35mmol)との懸濁液に、モノエチルフマレートクロリド(6.1g, 37mmol)を滴加した。この溶液を室温において18時間攪拌し、次に、水(100ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で蒸発させて、黄色油状物を得た。この油状物をエーテル(50ml)中に溶解し、次に標題化合物(13.3g, 92%)を無色固体として沈着させた。

【0231】<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.85 (br. s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.5-7.6 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

【0232】実施例17  
 エチル トランス-3-{N-[4-クロロ-2-(1-ナフトイル)フェニル]-N-[4-ヨードブチル]-N-カルバモイル}アクリレート

窒素雰囲気下、氷浴温度において、DMF(100ml)中のエチル トランス-3-{N-[4-クロロ-2-(1-ナフトイル)フェニル]-N-カルバモイル}アクリレート(10.0g, 24.5mmol)の溶液に水素化ナトリウム(60%, 981mg, 24.5mmol)を滴加した。反応混合物をこの温度において1時間攪拌した後に、1, 4-ジオードブタン(8.1ml, 61.25mmol)を1アリコート(aliquot)として加えた。得られた溶液を25℃において18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をジエチルエーテル中に溶解し、水(4x)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:9→1:4)によって精製して標題化合物(8.0g, 55%)を淡黄色油状物としてを得た。

【0233】MS(TSP): 590 (M+H<sup>+</sup>).  
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.58 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.64-7.53 (m, 5H), 7.40 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.75 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.66 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.99-3.07 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

【0234】実施例18  
 エチル トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(4-ヨードブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-

ーアセテート

25℃においてメタノール(100ml)中のエチル  
トランス-3-[N-[4-クロロ-2-(1-ナフト  
イル)フェニル]-N-[4-ヨードブチル]-N-カル  
バモイル]アクリレート(8.0g, 13.6mmol)  
の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(385mg,  
10.2mmol)を滴加した。得られた混合物を1.  
5時間攪拌した。混合物を2N塩酸によって酸性化し、  
減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、水  
(2x)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgS

O<sub>4</sub>)、減圧下で蒸発させて、淡黄色油状物を得た。  
【0235】25℃においてエタノール(100ml)  
中の上記油状物の溶液に、炭酸カリウム(937mg,  
6.8mmol)を加えた。得られた混合物を室温にお  
いて72時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、得ら  
れた残渣を酢酸エチル中に溶解し、水(3x50ml)  
によって洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、  
減圧下で蒸発させて、黄色油状物を得た。この油状物を  
エタノール中に溶解し、標題化合物(5.09g, 63  
%)を無色固体として沈着させた。

【0236】MS(TSP): 592 (M+H<sup>+</sup>).  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-  
7.84(m, 3H), 7.60(t, 1H), 7.4  
7-7.32(m, 5H), 6.54(d, 1H),  
6.42(s, 1H), 4.53(m, 2H), 4.1  
7(q, 2H), 3.74(m, 1H), 3.29  
(t, 2H), 3.10(dd, J=8.3Hz, 1  
H), 2.87(dd, J=10.5Hz, 1H),  
1.97(m, 4H), 1.27(t, 3H).

【0237】実施例19

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-  
(4-ヨードブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-  
テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセト  
ニトリル

窒素雰囲気下、氷浴温度において、トルエン(25ml)  
中の塩化アンモニウム(1.6g, 30.1mmol)  
の懸濁液に、トリメチルアルミニウム(トルエン中  
2M, 15.0ml, 30.1mmol)を滴加した。  
得られた溶液を1時間攪拌した。エチル トランス-7  
-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-(4-ヨードブ  
チル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-  
4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセテート(5.1  
g, 8.6mmol)を固体として加え、この溶液を6  
5℃において18時間加熱した。この溶液を冷却し、2  
N塩酸によって注意深く酸性化した。酢酸エチル(10  
0ml)を加え、層を分離させた。有機層を2N塩酸で  
洗浄した。一緒にした酸性層を酢酸エチルによって1回  
再抽出した。一緒にした有機層を1N水酸化ナトリウム  
溶液(2x)によって洗浄し、乾燥させ(MgS

ロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:4→2:  
3)によって精製して、固体を得て、これを酢酸エチル  
/ヘキサンから再結晶して、標題化合物(1.58g,  
34%)をピンク色固体としてを得た。

【0238】M. p. = 174~176℃

MS(TSP): 562 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96-  
7.92(m, 3H), 7.64(t, 1H), 7.5  
0-7.38(m, 3H), 7.35(d, 1H),  
7.23(d, 1H), 6.57(d, 1H), 6.4  
7(s, 1H), 4.53(m, 1H), 4.36(d  
d, J=6+8Hz, 1H), 3.73(m, 1H),  
3.29(m, 2H), 3.00(dd, J=7.6+  
16.8Hz, 1H), 2.92(dd, J=5.6+  
16.8Hz, 1H), 2.02-1.90(m, 4  
H).

【0239】実施例20

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-  
(4-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル)-  
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-  
ベンゾキサゼピン-3-アセトニトリル

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-  
(4-ヨードブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-  
テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセト  
ニトリル(575mg, 1.06mmol)と、2-メ  
チルイミダゾール(87mg, 1.06mmol)と、  
炭酸カリウム(146mg, 1.06mmol)とをD  
MF(5ml)中に溶解し、得られた溶液を25℃にお  
いて72時間攪拌した。酢酸エチルを加え、溶液を水  
(4x)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgS

O<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグ  
ラフィー(酢酸エチル/ジエチルアミン95:5)によ  
って精製して、標題化合物(250mg, 47%)を無  
色泡状物としてを得た。

【0240】MS(PCI): 499 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98-  
7.90(m, 3H), 7.63(t, 1H), 7.5  
0-7.43(m, 2H), 7.34-7.31(m,  
3H), 7.10(s, 2H), 6.57(d, 1  
H), 6.37(s, 1H), 4.39-4.35  
(m, 2H), 4.17(m, 2H), 3.95(m,  
1H), 2.95(d, J=6.2Hz, 2H), 2.  
82(s, 3H), 2.00(m, 4H).

【0241】実施例21

トランス-7-クロロ-5-(1-ナフチル)-1-  
(4-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル)-  
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-  
ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド  
エタノール(10ml)中のトランス-7-クロロ-5  
-(1-ナフチル)-1-(4-(2-メチルイミダゾ

71

ルー1-イル)ブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-  
テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセ  
トニトリル(250mg, 0.5mmol)と炭酸カリ  
ウム(69mg, 0.5mmol)との懸濁液に、過酸  
化水素溶液(水中30%w/v, 4ml)を加えた。こ  
の混合物を60℃において18時間加熱した。溶媒を減  
圧下で除去して、得られた残渣をジクロロメタン中に溶  
解し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロ  
マトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/アン  
モニア溶液97:3:1)によって精製して、無色油状  
物を得た。この油状物に熱酢酸エチル/ジエチルエーテ  
ル/ヘキサンを加えて磨砕し、標題化合物(98mg,  
38%)を無色固体としてを得た。

【0242】M. p. = 222℃

MS(TSP): 517 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-\*

72

\* 7.91(d, 2H), 7.85(d, 1H), 7.6  
0(t, 1H), 7.47(t, 1H), 7.39(d  
d, 1H), 7.34-7.24(m, 2H), 7.1  
9(d, 1H), 7.09(s, 2H), 6.54  
(d, 1H), 6.30(s, 1H), 5.79(b  
r. s, 1H), 5.70(b r. s, 1H), 4.5  
6(dd, J=4.6+8.0Hz, 1H), 4.18  
-4.10(m, 4H), 3.03(dd, J=8.5  
+15.4Hz, 1H), 2.84(s, 3H), 2.  
75(dd, J=5.1+15.4Hz, 1H), 2.  
05(m, 4H).

【0243】本明細書に示し、説明した特定の実施態様  
に本発明が限定されず、特許請求の範囲によって定義さ  
れる本発明の新規な概念の要旨及び範囲から逸脱せず  
に、種々な変化及び修正がなされうること理解すべき  
である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/55	A D N		A 6 1 K 31/55	A D N
	A D Z			A D Z
	A E D			A E D
C 0 7 D 281/10			C 0 7 D 281/10	C
413/06	2 3 3		413/06	2 3 3
// A 6 1 K 9/06			A 6 1 K 9/06	K
31/35			31/35	
C 0 7 M 7:00				
(72)発明者	アーネスト・セイイチ・ハマナカ		(72)発明者	ダグラス・アラン・スカリー
	アメリカ合衆国コネチカット州06335, ゲ			アメリカ合衆国コネチカット州06340, ノ
	ールズ・フェリー, イーグル・リッジ・ド			ーアーク, ウィリアムズ・ストリート 50
	ライブ 40		(72)発明者	ブランド・ルツィア・クリスタ・シュタン
(72)発明者	シェリル・マイアーズ・ヘイワード			メン
	アメリカ合衆国ロード・アイランド州			イギリス国ケント シーティー13・9エヌ
	02904, ノース・プロヴィデンス, ダグラ			ジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・
	ス・テラス 22			ロード, ファイザー・セントラル・リサー
				チ